

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR CHIRURGIE
PROF. DR. MED. HANS-JÜRGEN SCHLITT
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**KOMPLIKATIONEN NACH LYMPHADENEKTOMIE BEI 190
PATIENTEN MIT MALIGNEM MELANOM**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Maria Torzewski

2016

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR CHIRURGIE
PROF. DR. MED. HANS-JÜRGEN SCHLITT
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**KOMPLIKATIONEN NACH LYMPHADENEKTOMIE BEI 190
PATIENTEN MIT MALIGNEM MELANOM**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Maria Torzewski

2016

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Marc-Hendrik Dahlke

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Philipp Babilas

Tag der mündlichen Prüfung: 01.08.2016

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Epidemiologie des malignen Melanoms	5
1.2	Pathogenese des Melanoms	6
1.3	Lymphknotenmetastasen	8
1.4	Risikofaktoren.....	9
1.5	Früherkennung	11
1.6	Nachsorge	12
1.7	Einteilung.....	12
1.7.1	Subtypen	12
1.7.2	Klassifikation und Überleben	15
1.7.3	Staging	18
1.7.4	Prognose.....	19
1.8	Therapie	20
1.8.1	Chirurgische Therapie.....	21
1.8.1.1	Primärtherapie	21
1.8.1.2	Sentinellymphknotenbiopsie	21
1.8.1.3	Resektion von Fernmetastasen	23
1.8.2	Lymphadenektomie	23
1.8.2.1	Axilläre Lymphadenektomie	25
1.8.2.2	Ilioinguinale Lymphadenektomie.....	27
1.8.3	Weitere Therapieoptionen.....	29
1.8.3.1	Strahlentherapie	29
1.8.3.2	Immuntherapie.....	29
1.8.3.3	Chemotherapie.....	30
1.9	Postoperative Komplikationen.....	30
2	Fragestellung	33
3	Material und Methoden	34
3.1	Studiendesign.....	34
3.2	Datenerhebung	34
3.3	Patientenkollektiv	35
3.4	Methodik.....	36
3.5	Statistische Methoden	38

3.6	Ethik.....	40
3.7	PC-Programme.....	40
4	Ergebnisse	41
4.1	Patientenkollektiv	41
4.1.1	Körperliche Basismerkmale.....	42
4.1.2	Krankheitsbezogene Merkmale	44
4.1.3	Diagnostik und operative Therapie	47
4.2	Ergebnisanalyse	51
4.2.1	Lymphatische Komplikationen.....	52
4.2.2	Nicht-lymphatische Komplikationen - direkte Komplikationen	59
4.2.3	Nicht-lymphatische Komplikationen - prolongierte Liegedauer	64
4.3	Zusammenschau der Ergebnisse	71
5	Diskussion.....	72
5.1	Patientenkollektiv	72
5.1.1	Körperliche Basismerkmale.....	72
5.1.2	Krankheitsbezogene Merkmale	74
5.1.3	Diagnostik und operative Therapie.....	76
5.2	Komplikationen	79
5.2.1	Lymphatische Komplikationen.....	80
5.2.2	Nicht-lymphatische Komplikationen – direkte Komplikationen.....	83
5.2.3	Nicht-lymphatische Komplikationen – prolongierte Liegedauer	85
5.3	Limitationen.....	86
6	Fazit.....	87
7	Anhang	88
7.1	Tabellenverzeichnis	88
7.2	Abbildungsverzeichnis.....	90
7.3	Abkürzungsverzeichnis.....	91
8	Literaturverzeichnis	92
9	Danksagung.....	

1 Einleitung

Die Lymphadenektomie ist in der Tumorchirurgie bereits seit über einem Jahrhundert etabliert. Dank ihr ist ein besseres Abschätzen der Prognose möglich und bei einigen Tumorentitäten sogar eine kurative Therapie. Trotz der vielen Vorteile sind die postoperativ resultierenden Komplikationen häufig und gehen mit einer erheblichen Belastung für die Patienten einher. Bei Patienten mit malignem Melanom werden seit einigen Jahren neue Wege beschritten. Einerseits konnte durch die Einführung der Sentinellymphknotenbiopsie die Stagingqualität für einige Patientengruppen verbessert werden, während andererseits auch erkannt wurde, dass eine Lymphadenektomie nicht immer mit voller Radikalität notwendig ist [1,2].

1.1 Epidemiologie des malignen Melanoms

Das maligne Melanom (MM) gewinnt mit stetig steigender Inzidenz zunehmend an Bedeutung. Es ist mit einem Anteil von 4 % an allen malignen Neoplasien bereits an fünfter Stelle der häufigsten Tumore in Deutschland. Damit gehört es auch zu den in ihrer Häufigkeit am stärksten steigenden bösartigen Tumoren der Haut [3].

Seit den 1980er Jahren ist in Deutschland die jährliche Zahl von Neuerkrankungen von etwa 4000 auf 20348 im Jahr 2011 gestiegen, Männer und Frauen sind dabei etwa gleich häufig betroffen. Zusätzlich kommen noch circa 6000 In-situ Melanome hinzu. Ab dem Jahr 2008 ist ein sprunghafter Anstieg der Inzidenz zu verzeichnen, nachdem damals das gesetzliche Früherkennungsprogramm für Hautkrebs eingeführt wurde [3–6].

Im Jahr 2010 lag die 5-Jahres-Prävalenz bei Frauen bei 40700, bei Männern bei 38200. Auch hier zeigt sich ein Anstieg, der zum Teil auch durch die demografische Entwicklung und die verbesserten Überlebensraten erklärt werden kann.

Der Altersgipfel liegt zwischen 40 und 55 Jahren. Unter dem 20. Lebensjahr treten nur 2 % der Erkrankungen auf [7]. Das mittlere Erkrankungsalter lag im Jahr 2010 für Frauen bei 58 Jahren und bei 66 Jahren für Männer.

Im Jahr 2011 verstarben 1212 Frauen und 1709 Männer in Deutschland am malignen Melanom [8]. Die altersstandardisierten Sterberaten blieben im Zeitraum von 1980 bis

2011 insgesamt etwa konstant bei 2 je 100000/ Jahr, während sich die Erkrankungsrate in diesem Zeitraum mehr als verdreifachte [3,9].

Dabei ist die Lokalisation des Primärtumors am gesamten Integument möglich, auch an der Bindehaut des Auges, im Auge und an den Schleimhäuten. Bei hellhäutigen Europäern ist die Inzidenz 10-100 Mal höher als bei dunkelhäutigen Personen und Asiaten. Während diese vor allem im Bereich der Schleimhäute und wenig pigmentierten Handflächen und Fußsohlen Melanome entwickeln, liegen die Prädispositionsstellen bei Hellhäutigen im Bereich des Stamms und der Extremitäten. Frauen sind insgesamt häufiger betroffen als Männer ($w:m = 3:2$) und auch das Verteilungsmuster unterscheidet sich zwischen den Geschlechtern. Bei Frauen finden sich Melanome besonders am Unterschenkel, bei Männern bevorzugt am Körperstamm und dem Rücken [10].

1.2 Pathogenese des Melanoms

Zum besseren Verständnis der folgenden Kapitel folgt eine kurze Übersicht über den Aufbau der Haut.

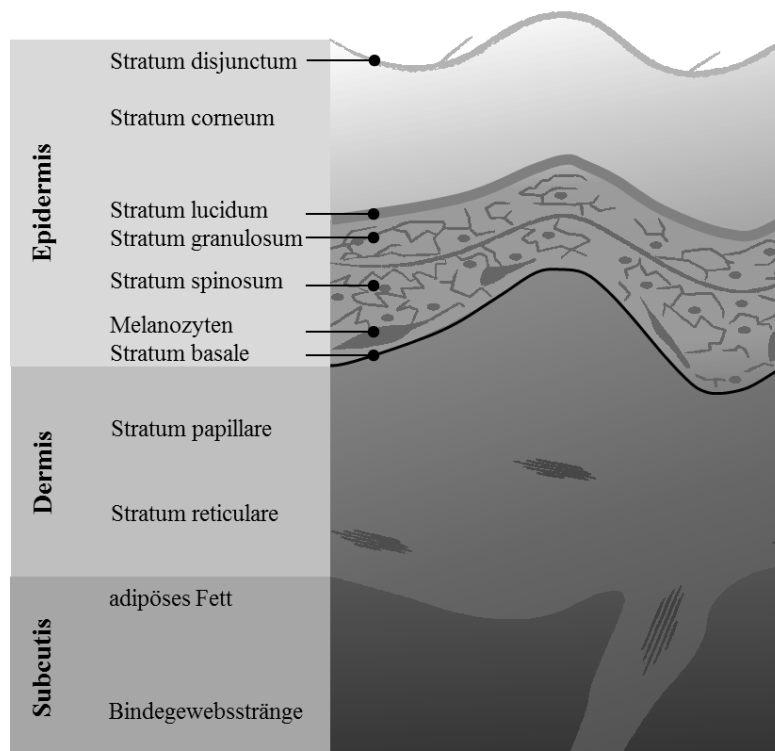


Abbildung 1: Aufbau der Haut nach [11]

Die Haut gliedert sich von außen nach innen in Epidermis, Dermis und Subkutis. Im Stratum basale der Epidermis liegen die Melanozyten. Diese synthetisieren Melanin und geben es in Form von Melanosomen an die umgebenden Keratinozyten ab. Es folgt die Dermis mit Stratum papillare und reticulare und anschließend die Subkutis [12].

Die Haut ist im Laufe des Lebens äußerst vielen exogenen und endogenen Störeinflüssen ausgesetzt. In der Regel schafft es das Immunsystem diese zu neutralisieren oder zu eliminieren. Gelingt dies nicht, besteht das Risiko, dass aus einem Melanozyten eine metastasierende Melanomzelle entsteht. Dieser Ablauf wird von Clark in fünf Stadien eingeteilt.

Die erste Stufe stellt der gewöhnliche melanozytäre Nävus als fokale Proliferation von Melanozyten dar, der meistens weiter ausdifferenziert. Aus benignen Nävi entwickeln sich jedoch selten direkt Melanome. Wenn keine oder eine abweichende Differenzierung der Zellen stattfindet, kommt es im zweiten Stadium zu einem Defekt, welcher schließlich zur Dysplasie des hyperplastischen Nävus führt. Dieser wird als Vorläufer des Melanoms angesehen, kann jedoch auch auf bisher unauffälliger Haut entstehen. Die große Mehrheit der dysplastischen Nävi entwickelt sich nicht weiter zum Melanom.

Bei dem verbleibenden kleinen Teil schließt sich die dritte Phase mit einem radialen Wachstum des Primärmelanoms an. Dieses ist, außer beim nodulären Melanom, nicht von einer drastischen Expansion von Melanomzellen geprägt, sondern von einem Wachstum in der Epidermis und einer charakteristischen nestartigen Invasion in das Stratum papillare. Erst im nächsten Stadium, dem vertikal wachsenden Melanom, durchdringen die Melanomzellen die Basalmembran durch eine unkontrollierte Proliferation. Von diesen Zellen können sich schließlich einzelne Zellen absiedeln und lymphogen oder hämatogen in entfernte Gewebe metastasieren. Neben dem beschriebenen Fünf-Stufenmodell können Melanome auch einzelne Stufen überspringen oder sich in seltenen Fällen direkt aus Melanozyten oder benignen Nävi bilden [13,14].

1.3 Lymphknotenmetastasen

Neben dem Stufenmodell der Melanomentstehung, existieren auch zwei Hypothesen über den Weg der Metastasierung. Die geläufigere Inkubatorhypothese besagt, dass Melanome zuerst über die intradermalen Lymphwege, dann den Sentinellymphknoten, in die regionalen Lymphknoten (LK) und erst dann in weitere Organe metastasieren. Dabei sendet der Primarius immunsuppressive Faktoren zum Sentinellymphknoten (SLN), welche dort ein Milieu schaffen, das das Wachstum von Tumorzellen unterstützt. Diese verbleiben zunächst latent im SLN, können wachsen (Inkubator) und streuen im Verlauf weiter in Nicht-Sentinellymphknoten und andere Organe. Werden nun Tumorzellen im SLN gefunden, zeigt dies an, dass der Primarius im Stande ist, zu metastasieren. Ein frühes Entfernen des SLN, bzw. der regionären LK, noch bevor Fernmetastasen entstanden sind, kann nach dieser Hypothese eine systemische Streuung unterbinden und das Überleben verlängern [13,15].

Diese Inkubatorhypothese wird allerdings nicht von allen Forschern unterstützt, auch weil sie nicht auf alle Fälle angewandt werden kann. Zum Beispiel kann bei dicken Primarien von über 4 mm Dicke, auch simultan zur lymphogenen, eine hämatogene Metastasierung erfolgen. In diesem Fall hätte eine Sentinellymphknotenbiopsie (SLNB) lediglich einen prognostischen Wert, da eine SLN-Metastase als Marker für eine systemische Metastasierung gesehen werden kann. In diesem Fall hätte eine Biopsie des Sentinellymphknotens oder eine Lymphadenektomie (LAD) keine therapeutische Relevanz [15].

Der tatsächliche Ablauf wird durch die laufenden Forschungen weiter konkretisiert werden, doch aufgrund des aktuellen Wissensstands gelten Lymphknotenmetastasen als wichtigster Prognosefaktor für die Erkrankung [16].

Nach der Entnahme lassen sich die Lymphknoten bei der pathologischen Untersuchung in Mikro- und Makrometastasen aufteilen. Mikrometastasen sind klinisch okkulte LK-Metastasen und im Gegensatz zu Makrometastasen nicht palpabel oder in der Sonographie darstellbar. Werden im Dissektat Mikrometastasen diagnostiziert, liegt die Rezidivrate im Operationsgebiet bei 8-25 %, nach Exzision von Makrometastasen bei 5-52 % [17–21].

1.4 Risikofaktoren

Für die Entstehung von malignen Melanomen werden verschiedene Risikofaktoren verantwortlich gemacht.

Zu den Umweltfaktoren zählen das UV-Licht, die Sonnenexposition und der Einfluss von Sonnenschutzmitteln und Solarien.

Obwohl zum Beispiel die Verteilung der Melanome nicht den Körperstellen mit der höchsten UV-Belastung entspricht oder gehäuft bei der Stadtbevölkerung auftritt, konnte mittlerweile ein Zusammenhang zwischen dem ätiologischen Faktor der UV-Einstrahlung und der Melanomentstehung hergestellt werden [22]. Denn je heller der Hauttyp und je näher der Wohnort am Äquator liegt, desto mehr steigt die Melanominzidenz. Das Gleiche gilt für Körperregionen, die in den letzten Jahrzehnten durch veränderte Freizeitgewohnheiten vermehrt der Sonne exponiert wurden. Zudem wird durch die Sonnenexposition die Umwandlung von benignen melanozytären Nävi zu potenziellen Vorläuferstadien des Melanoms induziert [23].

Besonders gefährlich scheint die intermittierende Sonnenexposition, wie beispielweise im Urlaub oder in der Freizeit, zu sein, da hierbei das Risiko für die Entstehung von Melanomen signifikant erhöht ist [24].

Das Risiko für die Entwicklung eines malignen Melanoms scheint auch nach vermehrter Sonnenexposition im Kindesalter erhöht zu sein. Dafür spricht, dass hellhäutige Einwanderer, die ihre Kindheit in Europa verbracht haben und erst als Erwachsene in ein Land mit höherer UV-Belastung migriert sind, ein niedrigeres Melanomrisiko haben, als Hellhäutige, die bereits in diesem Land aufgewachsen sind [25,26].

Sonnenschutzmittel reduzieren zwar die Menge der einwirkenden UVB- und in geringerem Maß auch UVA-Strahlung auf die Haut, durch das Hinauszögern des unangenehmen Sonnenbrandes wird in Folge jedoch oft der Aufenthalt in der Sonne verlängert [27].

Die Rolle von Solarien kann durch Studien nicht ausreichend aufgezeigt werden, da diese Menschen sich auch zusätzlich natürlicher Sonneneinstrahlung aussetzen. Diese beiden Faktoren können somit schlecht voneinander differenziert werden. Die UV-Strahlung, die

jedoch im Solarium entsteht, addiert sich dabei aber immer zu der natürlichen UV-Strahlenbelastung der Haut [27].

Wie epidemiologische Studien zeigen, ist die Gesamtzahl melanozytärer Nävi der größte Risikofaktor für die Entstehung eines Melanoms und wird für etwa die Hälfte der Melanome als Vorläufer angesehen [9,28–32].

Für bereits bestehende Pigmentmale kann man folgende Risikogruppen angeben: Bei Personen mit mehr als 100 gewöhnlichen melanozytären Nävi ist das relative Risiko bereits 7,6-fach erhöht [28]. Zu weiteren Risikogruppen gehören Personen mit mindestens fünf atypischen und ≥ 50 gewöhnlichen Nävi, Personen ab fünf atypischen Nävi und mindestens zwei Verwandten ersten Grades, die an einem MM erkrankt sind und zuletzt Personen, die bereits ein Melanom hatten [28].

In 5-12 % der Fälle treten sogenannte familiäre Melanome auf, wobei mindestens zwei Verwandten 1. Grades betroffen sind. Diese stellen genetisch jedoch eine sehr heterogene Gruppe dar. Bisher konnten einige Genloki als Regionen für Suszeptibilitätsgene lokalisiert werden. So zum Beispiel das CDKN2A (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A) Tumorsuppressorgen in der genomischen Region 9p21. Dieses wurde als erstes Melanomsuszeptibilitätsgen mit hoher Penetranz beschrieben [33]. Als zweites Suszeptibilitätsgen mit hoher Penetranz wurde das Onkogen der cyclinabhängigen Kinase (CDK4) entdeckt [34]. Neben den beiden Hauptsuszeptibilitätsgenen wurde noch ein Weiteres (MC1R) mit niedriger Penetranz beschrieben. Dabei modifizieren einige Variationen der Allele des Melanocortin-1-rezeptorgens (MC1R) die Penetranz von CDKN2A-Mutationen [35].

Es gibt Hinweise darauf, dass eine Mutation im RB1 (Retinoblastom-Protein-1) Gen das Risiko für ein malignes Melanom erhöht, ebenso, wie auch eine BAP1 (BRCA1 associated protein-1) Mutation mit einem erhöhten Risiko für das Aderhautmelanom einhergeht. Des Weiteren ist das Risiko nach einer malignen Erkrankung im Kindesalter (z.B. Hodgkin Lymphom oder Keimzelltumor) mit Bestrahlung oder Chemotherapie mit Alkylanzien oder Mitose-Inhibitoren erhöht [36].

Bei vielen Familien mit gehäuftem Auftreten von Melanomen sind die genetischen Ursachen bislang jedoch unbekannt und in internationalen Projekten wird weiterhin an der Erforschung zusätzlicher Melanomsuszeptibilitätsgene gearbeitet [37].

1.5 Früherkennung

In Deutschland wurde die gesetzliche Krebsfrüherkennung für alle Formen von Hautkrebs Mitte des Jahres 2008 neu geregelt. Seitdem haben gesetzlich Versicherte ab dem Alter von 35 Jahren alle zwei Jahre Anspruch auf eine Untersuchung der Haut durch einen Arzt mit entsprechender Fortbildung [38].

Die Ganzkörperuntersuchung schließt neben der Inspektion des gesamten Integuments, einschließlich der einsehbaren Schleimhäute, auch die Palpation der Lymphabstromgebiete und -knotenstationen mit ein [39].

Da die Prognose in erster Linie mit der Dicke des Melanoms zusammenhängt, ist eine frühe Erkennung unabdingbar. Hierzu werden Patienten dazu angeleitet, sich nach der ABCDE-Regel regelmäßig selbst zu untersuchen. Bei Vorliegen eines der Kriterien A = Asymmetrie, B = unregelmäßige Begrenzung, C = Color (unterschiedliche Farbtöne), D = Durchmesser > 5 mm und E = Erhabenheit, sollte der Patient den auffälligen Befund weiter abklären lassen [40].

Da durch die Untersuchung des Integuments mit dem bloßen Auge auch bei erfahrenen Dermatologen nur eine maximale Trefferquote von 60 % erreicht wird, steht dem untersuchenden Arzt die Dermatoskopie (Auflichtmikroskopie) zur Verfügung, um die klinische Diagnostik zu verbessern. Dies konnte in einer Metaanalyse von 22 Studien mit 9004 pigmentierten Hautläsionen gezeigt werden. Dabei erreichten klinisch erfahrene Ärzte einen 35%igen Anstieg der diagnostischen Treffsicherheit und damit eine Sensitivität von 89 % und eine Spezifität von 79 % [41]. Bei dieser nicht invasiven Untersuchungsmethode können mit Hilfe einer Lupe und einer Glasplatte auf der befeuchteten Haut die Hautschichten bis zum oberen Stratum reticulare beurteilt werden [42]. Durch eine 10- bis 60- fache Vergrößerung können das Muster der Pigmentierung und die Gefäßstrukturen besser beurteilt und damit die Zahl der Exzisionen verringert werden [43].

Daneben wird momentan die konfokale Lasermikroskopie etabliert. Hierbei wird ein Laserstrahl zur punkweisen Untersuchung eines Rasters genutzt, wobei eine Beurteilung der Epidermis und oberen Dermis bis in eine Tiefe von ca. 250 µm möglich ist. Bislang liegen noch keine Metaanalysen vor, bei hoch qualifizierten Untersuchern sind die Ergebnisse jedoch vielversprechend [39].

Die S3-Leitlinie schlägt zudem eine fakultative Bestimmung des S100-Tumormarkers im Rang einer Expertenmeinung vor [39].

1.6 Nachsorge

Rezidive des malignen Melanoms treten in 80 % der Fälle innerhalb der ersten drei Jahre nach Primärdiagnose auf, nur etwa 5 % der Rezidive treten nach zehn Jahren auf. Deshalb wird den Patienten eine risikoadaptierte Nachsorge über 10 Jahre empfohlen. Zweitmelanome treten meistens in den ersten zwei Jahren auf, können aber auch noch 30 Jahre nach Erstdiagnose auftreten [44]. Deshalb und zur Erkennung von Spätrezidiven, wird den Patienten eine intensive Anleitung zur regelmäßigen Selbstuntersuchung empfohlen [39].

1.7 Einteilung

1.7.1 Subtypen

Da der histologische Subtyp wichtig für die Prognoseeinschätzung des Patienten ist, folgt eine Übersicht über deren Einteilung und Häufigkeit.

Subtyp	Anteil	Medianes Erkrankungsalter
Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)	57,4 %	51 Jahre
Noduläres malignes Melanom (NMM)	21,4 %	56 Jahre
Lentigo-maligna Melanom (LMM)	8,8 %	68 Jahre
Akrolentiginöses Melanom (ALM)	4,0 %	63 Jahre
Nicht klassifizierbares Melanom	3,5 %	54 Jahre
Sonstige	4,9 %	54 Jahre

Tabelle 1: Klinisch-histologische Subtypen im deutschsprachigen Raum [45]

Am dermoepidermalen Übergang haben Melanome meist ihren Ursprung. Von einem Melanoma in situ spricht man, wenn sich die Proliferation der atypischen Melanozyten lediglich auf die Epidermis beschränkt [46].

Das superfiziell spreitende Melanom (SSM) kann de novo oder in 25-30 % der Fälle aus einem bereits vorhandenem Nävus entstehen. Die Ausbreitung erfolgt horizontal, zu Beginn präsentiert es sich makulös mit verschiedenen Farbtönen, später weist es eine unscharfe Begrenzung und eine inhomogene Oberfläche auf [47,48].

Das noduläre maligne Melanom (NMM) zeichnet sich durch ein rasches vertikales Wachstum, auf vorher meist unauffälliger Haut, aus. In 15-25 % kommt es zu einer knotigen Wuchsform, bei etwa 5 % finden sich amelanotische Melanome, weshalb das noduläre Melanom klinisch am häufigsten fehldiagnostiziert wird.

Lentigo-maligna Melanome (LMM) hingegen bilden sich gehäuft aus der präkanzerösen Lentigo maligna hervor, insbesondere bei älteren Patienten an sonnenexponierten Hautstellen. Aufgrund des langsamen Wachstums kommt es selten zu Metastasen.

Eine spezielle Form der Melanome stellt das akrolentiginöse Melanom (ALM) dar. Es findet sich im palmoplantaren und subungualen Bereich und wird dort häufig klinisch erst spät erkannt, zum Beispiel, wenn es bereits zu Ulzerationen gekommen ist.

Das spitzoide Melanom weist histopathologische Merkmale eines Spitz-Nävus auf, welcher eine rasch wachsende, überwiegend bei Kindern und Jugendlichen vorkommende, benigne melanozytäre Neubildung darstellt. Der Tumor ist oft erst nach genauer Inspektion durch Nesten von Melanozyten und Mitosen an der Basis vom Spitz-Nävus abzugrenzen.

Das polypoide Melanom ist ein blumenkohlartig nach außen wachsender und ulzerierender, gestielter Tumor. Dieser befindet sich häufig am Rücken und ist oft amelanotisch.

Das seltene amelanotische Melanom (AMM) hat meist ein atypisches Erscheinungsbild als hautfarbener oder leicht erythematöser Knoten und ist deshalb teilweise schwer zu diagnostizieren.

Des Weiteren gibt es noch andere, seltene Varianten maligner Melanome. Bei etwa 5 % der metastasierten Melanome bleibt der Primärtumor jedoch unbekannt. Dies kann an einer bereits vollständigen Rückbildung des Primärtumors oder an der Lokalisation des Primarius in inneren Organen liegen [46–49].

Bei der Auswertung der Daten des Zentralregisters Malignes Melanom konnte gezeigt werden, dass das superfiziell spreitende und das Lentigo-maligna Melanom eine signifikant bessere Prognose bieten, als das primär noduläre und akrolentiginöse Melanom [50,51].

Wird der Primärtumor exzidiert und untersucht, enthält der dermatohistologische Befund den histologischen Tumortyp, Clark Level, Tumordicke nach Breslow, Mitoserate (Anzahl der Mitosen pro mm²), Ulzeration und die laterale und tiefe Begrenzung [52].

Die Tumordicke nach Breslow ist definiert als vertikaler Tumordurchmesser im mikroskopischen Präparat, zwischen Stratum granulosum der Epidermis und dem tiefsten Tumorzellnest. Ab einer Tumordicke von 6 mm steigt das Risiko von Metastasen fast linear an [53]. Trotz einiger Probleme, die durch fehlende exakte Standardisierung und Anwendungsunterschiede entstehen, ist die Tumordicke als wichtigster prognostischer Faktor etabliert. In der aktuellen TNM-Klassifikation (Tumor, Nodus, Metastase) sind die Grenzen der Tumordicke-Stadien bei ≤ 1 mm, 1,01-2 mm, 2,01-4 mm und > 4 mm festgelegt [39,46,54].

Das Invasionslevel nach Clark ist mittlerweile der Tumordicke als Prognosefaktor unterlegen. Erst im Jahr 2002 wurde es für Tumordicken ≤ 1 mm in die AJCC (American Joint Committee on Cancer) Klassifikation als prognostischer Faktor aufgenommen. Doch in der T-Klassifikation der aktuellen Ausgabe von 2009 wurde das Clark Level durch die Mitoserate ersetzt. Die Mitoserate ist definiert als Anzahl der mitotischen Melanozyten pro mm². Bei Patienten im Stadium T1b, mit relativ dünnem Tumor, aber Ulzerationen oder Mitoseraten, empfiehlt sich dann eine weitere Untersuchung des Sentinellymphknoten [55–57].

Invasionslevel	Eindringtiefe
I	Tumor liegt rein intraepidermal vor (Melanoma in situ)
II	Tumorzellen dringen vereinzelt in die papilläre Dermis ein
III	Tumorzellen erreichen das Stratum reticulare
IV	Tumor dringt in das Stratum reticulare ein
V	Tumor dringt in die Subkutis ein

Tabelle 2: Invasionslevel nach Clark [58]

Nach der Tumordicke gilt die Ulzeration, also das Fehlen einer intakten Epidermis über dem Primarius, als zweitwichtigster Prognosefaktor. Obwohl sie bei Primarien mit einer Tumordicke ≤ 1 mm nur in unter 5 % der Fälle beschrieben wird und ab einer Tumordicke von > 4 mm keine Signifikanz mehr besitzt, werden Patienten mit einer nachweisbaren Ulzeration in der Einteilung der Stadien des AJCC um eine Risikoklasse hochgestuft [57,59].

Als Ergänzung zur konventionellen histologischen Untersuchung hat die immunhistologische Darstellung einen hohen Stellenwert. Auch wenn sie nicht sicher zwischen benignen und malignen Neoplasien unterscheiden kann, können zum Beispiel Proliferationsmarker durch die mitotische Aktivität Aufschluss über die Dignität geben. Die bedeutendsten melanozytenspezifischen Marker sind monoklonale Antikörper wie MelanA/MART-1, S100-Protein-Antikörper, HMB45 und MITF [46,52].

1.7.2 Klassifikation und Überleben

Um die Patienten mit malignem Melanom für weitere Therapieverfahren, deren Prognose und Nachsorge einteilen zu können, bedarf es einer Klassifikation. Die vom AJCC 2009 neu überarbeitete Einteilung berücksichtigt die für das Melanom wichtigsten Kriterien: Tumordicke des Primarius (T), Befall von Lymphknoten (N) und das Vorliegen von Fernmetastasen (M). Entsprechend der untenstehenden Tabelle werden die Patienten in vier Stadien eingeteilt. Patienten ohne Beteiligung der Lymphknoten werden den Stadien I und II, bei Befall der Lymphknoten oder Satelliten-/ In-transit-Metastasen dem Stadium III und bei Fernmetastasen dem Stadium IV zugeordnet.

TNM-Stadium	Primärtumor (T)		Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)		Fernmetastasen (M)		5-Jahres-Überlebensrate	10-Jahres-Überlebensrate
0	Tis	In-situ-Tumore	N0	Keine	M0	Keine		
IA	T1a	≤ 1,0 mm, keine Ulzeration	N0	Keine	M0	Keine	97%	93%
IB	T1b	≤ 1,0 mm mit Ulzeration oder Mitoserate/mm ² ≥ 1	N0	Keine	M0	Keine	95%	86%
	T2a	1,01–2,0 mm, keine Ulzeration	N0	Keine	M0	Keine	91%	83%
IIA	T2b	1,01–2,0 mm mit Ulzeration	N0	Keine	M0	Keine	82%	67%
	T3a	2,01–4,0 mm, keine Ulzeration	N0	Keine	M0	Keine	79%	66%
	T3b	2,01–4,0 mm mit Ulzeration	N0	Keine	M0	Keine	68%	55%
IIB	T4a	> 4,0 mm, keine Ulzeration	N0	Keine	M0	Keine	71%	56%
	T4b	> 4,0 mm mit Ulzeration	N0	Keine	M0	Keine	53%	39%
IIIA	T1-4a	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	N1a	1 LK, nur mikroskopische Metastase(n)*	M0	Keine	78%	69%
	T1-4a	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	N2a	2-3 LK, nur mikroskopisch nodale Metastase(n)	M0	Keine		
	T1-4b	Jede Tumordicke mit Ulzeration	N1a	1 LK, nur mikroskopische Metastase(n)*	M0	Keine	59%	41%
IIIB	T1-4b	Jede Tumordicke mit Ulzeration	N2a	2-3 LK, nur mikroskopisch nodale Metastase(n)	M0	Keine		
	T1-4a	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	N1b	1 LK, nur makroskopische Metastase(n)#	M0	Keine		
	T1-4a	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	N2b	2-3 LK, nur makroskopische nodale Metastase(n)	M0	Keine		
	T1-4a	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	N2c	2-3 LK : Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionäre LK-Metastasen	M0	Keine		

TNM-Stadium	Primärtumor (T)		Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)		Fernmetastasen (M)		5-Jahres-Überlebensrate	10-Jahres-Überlebensrate
III C	T1-4b	Jede Tumordicke mit Ulzeration	N1b	1 LK, nur makroskopische Metastase(n) (klinisch nachweisbar)	M0	Keine	40%	25%
	T1-4b	Jede Tumordicke mit Ulzeration	N2b	2-3 LK, nur makroskopische nodale Metastase(n)	M0	Keine		
	T1-4b	Jede Tumordicke mit Ulzeration	N2c	2-3 LK, Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen	M0	Keine		
	jedes T	Jede Tumordicke mit/ ohne Ulzeration	N3	≥ 4 LK oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten oder In-transit-Metastasen mit regionärer Lymphknotenbeteiligung	M0	Keine		
IV								2-Jahres-Überlebensrate
	jedes T		jedes N		M1a	Haut, subkutan oder LK jenseits regionärer LK (Klassifikation M1a auch bei iliakalen LK)	62%	42%
					M1b	Lunge	53%	31%
					M1c	alle anderen Organmetastasen oder erhöhte LDH	33%	20%

Tabelle 3: Klassifikation und Prognose nach [39,57]

* klinisch okkult; # klinisch nachweisbar

Die klinische Stadieneinteilung beruht auf dem „Microstaging“ des Primärtumors und der klinischen bzw. radiologischen Beurteilung über das Vorhandensein von Metastasen.

Das pathologische Staging besteht neben dem „Microstaging“ des Primärtumors aus dem pathologischen Befund, der nach der partiellen oder vollständigen Entnahme der regionären Lymphknoten gestellt wird. Ausgenommen davon sind Patienten im Stadium 0 oder IA, bei welchen keine pathologische Untersuchung der Lymphknoten erfolgt [57].

Da seit der 7. Auflage der Klassifizierung die untere Definitionsgrenze einer Lymphknotenmetastase von 0,2 mm im Durchmesser weggefallen ist, werden nun voraussichtlich mehr Patienten dem Stadium III zugeordnet werden, da nun bereits eine befallene Zelle für den Befund der Mikrometastasierung ausreicht. Ist dies der Fall, sollte es im histopathologischen Bericht gesondert vermerkt werden. Satelliten-Metastasen finden sich bis zu 2 cm vom Primärtumor entfernt. Metastasen der Kutis oder Subkutis, die weiter als 2 cm vom Primarius entfernt sind, jedoch nicht weiter als die regionären Lymphknoten liegen, werden als In-transit-Metastasen bezeichnet [55].

Neben der Lokalisation der Fernmetastase ist der LDH-Wert im Serum ein prognostischer Parameter, dessen pathologische Erhöhung mit einer Verschlechterung der Prognose einhergeht.

1.7.3 Staging

Die Ausbreitungsdiagnostik wird von unterschiedlichen internationalen Empfehlungen beeinflusst [60].

Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt bis zum TNM-Stadium IIB eine Sonographie der Lymphknoten und eine Sentinellymphknotenbiopsie (SLNB). Weitere bildgebende Diagnostik wird nicht empfohlen.

Ab dem Stadium IIC wird zusätzlich eine weitreichendere Schnittbilddiagnostik mittels einer Computertomographie (CT) des Thorax und Abdomens empfohlen. Zudem wird eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels angeraten, um zerebrale Metastasen zu diagnostizieren. Dabei scheint die PET-CT (Positronenemissionstomographie-CT) mit 80 % bzw. 87 % eine höhere Spezifität und Sensitivität als eine CT (51 % und 69 %) zu besitzen [61]. Eine Sonographie des

Abdomens wird nur angeraten, wenn MRT und CT nicht durchführbar sind. Falls bei klinischem Verdacht eine vorhergehende Klärung des Befundes durch Schnittbilddiagnostik fehlt, sollte dem Patienten eine Knochenszintigraphie angeboten werden.

Des Weiteren sollten umfangreichere Laborparameter mit Blutbild, Gerinnung, Leberparametern, Nierenparametern, der alkalischen Phosphatase, sowie LDH und S100B bestimmt werden [39].

1.7.4 Prognose

Die Prognose für Patienten mit malignem Melanom hängt vorrangig von der Tumorausbreitung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ab. Glücklicherweise wird die Diagnose oft früh, in einem Stadium ohne Metastasen, gestellt. Die Überlebensraten haben sich verbessert, da mittlerweile circa jedes zweite Melanom im frühen T1 Stadium entdeckt wird. Im Jahr 2010 lagen die relativen 5-Jahres-Überlebensraten bei 94 % für Frauen und 89 % für Männer [3].

Neben den bereits aufgeführten histopathologischen Faktoren gibt es auch klinische Faktoren, die mit in die Prognose einfließen. Die drei Wichtigsten sind die Lokalisation des Primarius, das Alter und das Geschlecht des Patienten.

Es konnte gezeigt werden, dass primäre Melanome an Kopf, Hals, Brust, Rücken und den proximalen oberen Extremitäten mit einem signifikant verminderten Überleben korrelieren. Ein möglicher Grund könnten die unterschiedlich langen lymphatischen Drainagewege sein.

Auch mit höherem Alter sinkt die Überlebensrate. In einer Studie sank die 10-Jahres-Überlebensrate von 87 % bei 10- bis 19-Jährigen auf 60 % bei über 80-Jährigen [50,54,56].

Eine schlechtere Prognose weisen Männer auf. Ein Grund dafür ist womöglich die Lokalisation der Melanome. Während die Melanome bei Frauen häufiger an den unteren Extremitäten auftreten, sind sie beim Mann häufiger am Stamm lokalisiert [10,62].

Ein weiterer elementarer Einflussfaktor ist selbstverständlich das Auftreten von Rezidiven. Das Risiko für Patienten, an einem Rezidiv zu erkranken, ist abhängig vom

Stadium im Jahr nach der Diagnosestellung des MM. Das relative Risiko betrug bei einer Analyse von Hazard-Raten 1 : 2 : 6,3 bei den Stadien I-III. Im Stadium I blieben sie über den Zeitraum von fünf Jahren konstant niedrig, im Stadium II und III näherte sich das Rezidivrisiko nach drei Jahren dem des Stadium I an. Das größte Risiko für ein Rezidiv hatten Patienten im Stadium III im 1. Jahr [39,63]. In einer aktuellen Studie wurde gezeigt, dass nach zehn Jahren die Hazard-Raten im Stadium IA weiterhin niedrig blieben und sich die der Stadien IB-III nach diesem Zeitraum den Raten des Stadiums IA angenähert hatten [64].

1.8 Therapie

Grundlage jedes Strebens in der Medizin ist das Verbessern der Therapie zum Wohle des Patienten. Die vielfältigen Ansätze, abhängig von den Tumorstadien, werden in der folgenden Tabelle dargestellt. Aufgrund neu zugelassener Medikamente und vielen Forschungsprojekten in diesem Gebiet, wird sich das Behandlungsschema wahrscheinlich zunehmend dahingehend verändern.

Stadium IA	Stadium IB/IIA	Stadium IIB/IIC	Stadium IIIA-IIIC	Stadium IV (solitäre Met. in Lunge, Leber oder ZNS)	Stadium IV (multiple Met.)
Exzision	Exzision & SLNB	Exzision & SLNB ab IIC: Staging	Exzision & regionale LAD	Exzision & Metastasen	palliativ: systemische Therapie
		adjuvante IFN α Therapie	adjuvante IFN α Therapie		

Tabelle 4: Algorithmus für die Primärtherapie nach [65];
Met.= Metastasen

1.8.1 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie ist in der Behandlung des Melanoms seit Langem etabliert und stellt einen elementaren Bestandteil der leitliniengerechten Versorgung dar.

1.8.1.1 Primärtherapie

Für die Primärexzision geben die aktuellen Leitlinien vor, einen Sicherheitsabstand von 2 mm einzuhalten und in der Tiefe bis zur Faszie zu exzidieren. Bei sehr sicherer klinischer Diagnose kann auch bereits der definitive Sicherheitsabstand gewählt werden. Dieser beträgt zur kurativen Exzision bei den Stadien pT1 und pT2 mit einer Tumordicke von $\leq 1-2$ mm 1 cm, bei den Stadien pT3 und pT4 mit einer Tumordicke von 2,01 bis $> 4,0$ mm 2 cm [39].

1.8.1.2 Sentinellymphknotenbiopsie

Der Sentinel-, oder auch Wächterlymphknoten, ist der erste Lymphknoten auf dem Lymphdrainageweg eines Areals. Durch dessen pathologische Untersuchung erhofft man sich einen Hinweis darauf, ob das Melanom bereits lymphogen metastasiert hat, da sich die gestreuten Tumorzellen dann auch im SLN angesiedelt haben müssten. Die SLNB wird bei entsprechender Indikation und bei jeder Lokalisation des Primarius durchgeführt.

Nach bisheriger Studienlage wiesen Patienten nach einer SLNB, mit einer sich eventuell anschließenden Lymphadenektomie, signifikant weniger regionäre Lymphknotenrezidive auf [66,67]. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens konnte in einer großen multizentrischen prospektiven Studie (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-I, MSLT-I) jedoch kein Benefit der SLNB gegenüber einer lediglichen Nachbeobachtung gezeigt werden [66,68]. In retrospektiven Analysen zeigte sich die SLNB der bloßen Nachbeobachtung in Hinsicht auf das Gesamtüberleben jedoch überlegen [69,70].

Es gibt vielzählige und starke Hinweise darauf, dass der Status des SLN ein signifikanter und statistisch unabhängiger Parameter für die Prognose ist und dass sich die Prognose mit positivem Wächterlymphknoten verschlechtert [57,71–73].

Die Prognose ist abhängig davon, wie hoch die Tumorlast im SLN ist. Konnten nur Mikrometastasen im SLN identifiziert werden, haben die Patienten ein vergleichbares Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben wie Patienten mit negativem SLN.

Bislang existieren zur Indikationsstellung für eine SLNB noch keine durch Studien klar definierten, bewiesenen Parameter. Aus der Zusammenschau der Studien kann man sich dabei jedoch wie folgt orientieren: Die Indikation zur SLNB wird ab einer Tumordicke von 1,0 mm (ab Stadium IB) in Abwesenheit von Hinweisen auf eine lokoregionale oder Fernmetastasierung gestellt. Dadurch kann die Stadieneinteilung des Malignoms bezüglich des Lymphknotenstatus weiter präzisiert werden, ohne eine komplette Dissektion der Axilla oder der ilioinguinalen Lymphknoten durchführen zu müssen.

Diese Indikationsstellung sollte auf Primarien mit einer Tumordicke von 0,75-1,0 mm erweitert werden, wenn weitere Risikofaktoren bei der Diagnose hinzukommen. Diese wären eine Ulzeration, eine erhöhte Mitoserate und/oder das Alter von unter 40 Jahren [66,67,74–78].

Auch die Diagnose einer Lymphangiosis melanoblastoma, d.h. das Vorhandensein von Tumorzellen in Lymphgefäßen um den Primarius, ist mit einer erhöhten Rate an positiven SLN verbunden [79–81].

Bisher steht noch nicht fest, welche histologischen Befunde den besten Vorhersagewert für den Befall weiterer Lymphknoten haben. Aus der Zusammenschau von Studien können jedoch folgende Parameter herangezogen werden: Die Lokalisation der metastasierten Zellen im Lymphknoten, die maximale Eindringtiefe von Melanomzellen in das Parenchym, ausgehend von der Kapsel des Lymphknotens, die Länge der größten Ansammlung von Melanomzellen, die Infiltration der Lymphknotenkapsel und die Lymphangiosis [82–87].

Zur genaueren Klassifizierung des Tumors sollten neben der Färbung mit Hämatoxylin-Eosin auch immunhistologische Färbungen durchgeführt werden, z.B. mit HMB45, MelanA/MART-1 und S100 [88].

Bei allen Vorteilen der SLNB sollte nicht vergessen werden, dass es bei etwa 10 % der Eingriffe zu Komplikationen wie Seromen, Hämatomen und Wundinfektionen kommt [89].

In der Praxis wird einem Patienten mit positivem SLN zu einer radikalen Komplettierungsdissektion (CLND) geraten. Diese Indikation zur CLND ist momentan in der Diskussion, da nur etwa bei 20 % der Patienten mit CLND auch Metastasen in Nicht-Sentinellymphknoten gefunden wurden. Bei sogar nur 2 % liegt diese Rate bei Patienten mit < 0,1 mm großen Metastasen im SLN, die subkapsulär lokalisiert sind. In dem Fall haben sie etwa die gleiche Prognose wie Patienten mit negativem SLN Befund [90,91]. Bei großer vertikaler Ausbreitung des Primarius oder hoher Tumorlast im SLN ist eine CLND eher gerechtfertigt [92,93].

Die Wahrscheinlichkeit, auch Metastasen in Nicht-Sentinellymphknoten zu finden kann anhand der S-Klassifikation bei SLN-Befall abgeschätzt werden. Beim Stadium SIII (SLN-Befall reicht tiefer als 1 mm unter Kapselniveau) liegt die Wahrscheinlichkeit, auch Metastasen in Nicht-Sentinellymphknoten zu finden bei 50-60 %, bei SI (SLN-Befall bis max. 0,3 mm unter Kapselniveau) und SII (SLN-Befall 0,31-1 mm unter Kapselniveau) nur noch bei 10-17 % [88].

1.8.1.3 Resektion von Fernmetastasen

Fernmetastasen treten beim malignen Melanom in abnehmender Häufigkeit in der Haut, in nichtregionären Lymphknoten, in der Lunge, Leber, im Gehirn, in Knochen und anderen Organen auf. In den meisten Fällen treten multiple Metastasen auf. Da Metastasen des Melanoms meist gut abgrenzbar sind, kann bei einem solitären Befall auch eine Fernmetastase kurativ entfernt werden [16].

1.8.2 Lymphadenektomie

Die regionale Lymphadenektomie, also die operative Entfernung der Lymphknoten, wurde aufgrund der Beobachtung entwickelt, dass die meisten Melanome über die intradermalen Lymphwege zuerst in die regionalen Lymphknoten streuen und dann erst in weitere Organe.

Die elektive LK-Dissektion (bei negativem SLNB-Befund oder ohne vorherige Durchführung einer SLNB oder Feinnadelbiopsie) ist heute aufgrund der hohen Morbidität und potenziellen Ungenauigkeit obsolet [16,94]. Für etwa 75-85 % der Patienten stellt die elektive LAD sogar eine Übertherapie dar, da bei ihnen keine LK-Metastasen nachgewiesen werden können [15,18,66]. Andererseits ist die „watch and wait“ Methode nicht zufrieden stellend, da die Patienten eine unsichere Prognose bewältigen müssen. Denn wenn Lymphknoten klinisch auffällig werden, hat sich das Risiko für Fernmetastasen bereits erheblich erhöht [15]. Auch im entnommenen Präparat der LAD finden sich in 55-75 % weitere Metastasen, wenn präoperativ eine LK-Metastase palpabel war [19,95]. Die axilläre Dissektion der Level I-III verbessert bei Makrometastasen die lokale Befundkontrolle, nicht jedoch das Gesamtüberleben [96]. Iliakale Metastasen treten bei Metastasen im Inguinalbereich in circa 30 % der Fälle auf [97].

Für eine baldige LK-Dissektion nach Indikationsstellung spricht auch, dass bei klinisch apparenten LK-Metastasen die postoperative Morbidität statistisch signifikant steigt [98]. Gründe hierfür sind u.a. lymphatische Obstruktionen durch Tumoremboli, die Notwendigkeit der Resektion von Nerven und Muskeln, sowie längere Operationszeiten, welche wiederum das Risiko für Wundinfektionen erhöhen.

Neben der Indikationsstellung ist auch die Durchführung der Operation im Wandel. Sie hat sich in den letzten Jahren insofern verändert, als dass mit dem LigaSure®-Gerät ein neues Operationsgerät verwendet werden kann. Zuvor wurden intraoperativ Gefäße ausschließlich mit Fadenligaturen und Klemmen versorgt, da der thermische Verschluss durch die entstehenden Nekrosen die Gefahr von Infektionen mit sich bringt. Die bipolare Koagulation als Schrumpfung der Gefäße ist nur bei einem Durchmesser von 2-4 mm möglich. Seit 2008 steht das LigaSure®-Gerät (LigaSure®, Valleylab®, Deutschland) zur Verfügung. Dies kann Gefäße von bis zu 7 mm Durchmesser verschließen. Die Hämostase wird durch eine zwei bis vier Sekunden andauernde Kompression und elektrische monopolare Verödung erreicht. Durch die Regulationstechnologie „TissueFect“ findet während des Vorgangs eine Gewebekontrolle und optimale Energiezufuhr zur Verschweißung von Kollagen und Elastinfasern statt. Die Aushärtung erfolgt durch den zugeführten Druck [99].

1.8.2.1 Axilläre Lymphadenektomie

Die Axilla wird aus onkochirurgischer Sicht in drei Level eingeteilt.

Level I (untere Axilla): Lymphgewebe lateral des Musculus (M.) pectoralis minor und unterhalb der Vena (V.) axillaris.

Level II (mittlere Axilla): Lymphgewebe zwischen medialem und lateralem Rand des M. pectoralis minor sowie interpektorale Lymphknoten.

Level III (obere Axilla): Lymphgewebe medial des M. pectoralis minor und kranial der V. axillaris [100].

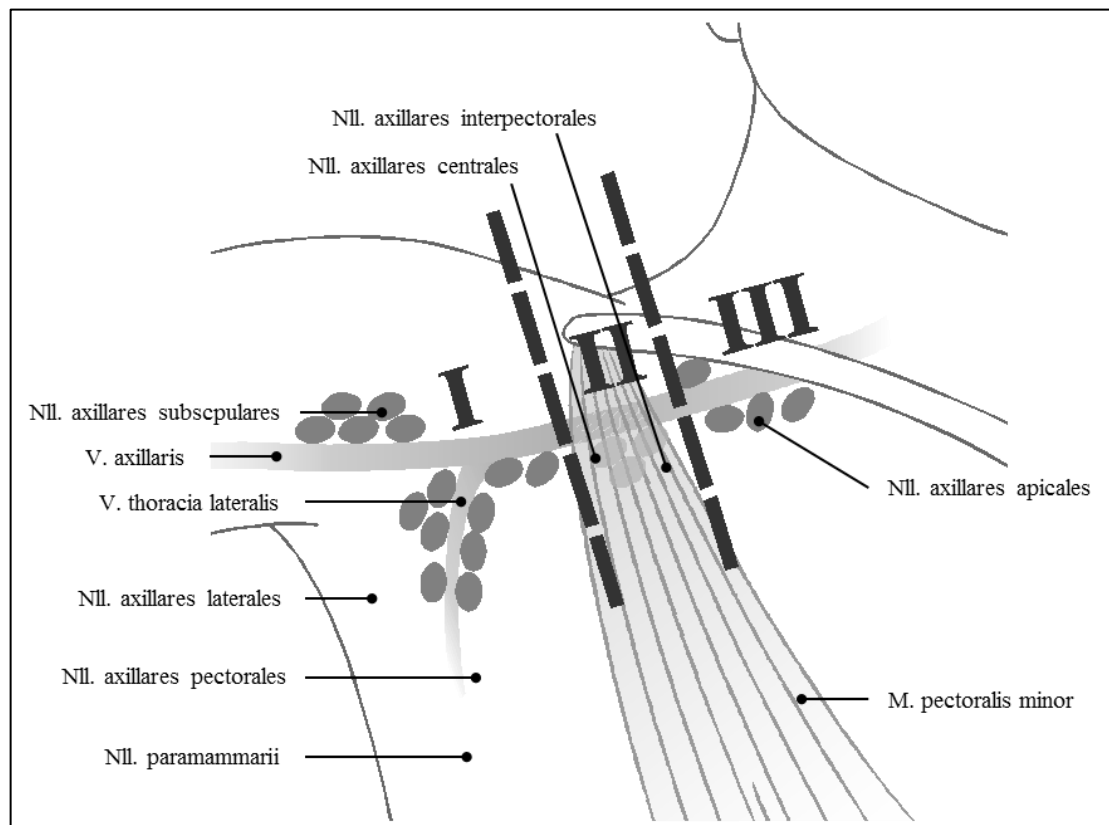


Abbildung 2: Lymphknoten der Level der Axilla nach [101]

Bei der radikalen Lymphadenektomie der Axilla zur kurativen Therapie beim malignen Melanom können die Lymphknoten der Level I-III entnommen werden. Hierbei soll allerdings, wie bei allen onkologischen Eingriffen, die Radikalität dem zu erwartenden Ergebnis und der hiermit verbundenen Morbidität angepasst werden. Beispielsweise besteht auch die Möglichkeit, das Level III nur noch mit einzubeziehen, wenn während des Eingriffs verdächtige Lymphknoten palpabel sind [19,102–105].

Der Patient wird zur Operationsvorbereitung sonographiert. Oft liegt auch eine computertomographische Untersuchung des Thorax vor. Die Operation (OP) findet in Intubationsnarkose statt, wobei der Patient auf dem Rücken mit 90° lateral abduziertem Arm gelagert wird. Der Zugang erfolgt entweder durch eine Inzision entlang der Hautspaltlinien subpektoral in der hinteren Pektoraliskulisse oder durch einen Querschnitt vom M. pectoralis major bis an den Rand des M. latissimus dorsi, wobei die Inzision bogenförmig in die Axilla verlängert wird. Im Universitätsklinikum Regensburg, aus dem diese Dissertation stammt, wird die Längsinzision bevorzugt. Falls bereits eine Sentinellymphknotenexzision stattgefunden hat, wird entlang der vorbestehenden Narbe eröffnet und der Schnitt gegebenenfalls erweitert. Dieser Zugang kann jedoch auf Grund von Narbenbildung erschwert sein.

Nach Eröffnung des subkutanen Fettgewebes erfolgt die Präparation des axillären Fettkörpers mittels Overholt und Ligatur auf der Vorderfläche des M. serratus anterior nach dorsal zum M. latissimus dorsi unter Schonung des thorakodorsalen Gefäß-Nerven-Bündels und des Nervus (N.) thoracicus longus. Nach ventral reicht die Präparationsgrenze bis zum Rand des M. pectoralis major, unter Darstellung und Schonung des N. pectoralis lateralis. Es folgt eine schrittweise Dissektion nach kranial entlang des Unterrandes der V. axillaris. Unter Retraktion oder Durchtrennung des M. pectoralis minor erfolgt die Ausräumung des Level III bis zum Apex axillae [16].

Kranial der axillären Gefäße sollten die Lymphbahnen intakt bleiben, um Lymphödemen vorzubeugen. Das Lymphknotenfettpaket wird en bloc abgesetzt und für die histopathologische Untersuchung orientierend markiert.

Abschließend wird eine Blutstillung, ausgiebige Spülung und Inspektion auf Bluttrockenheit vorgenommen. Der Eingriff wird durch das Einlegen von ein oder zwei Redon-Saugdrainagen, einer Subkutan- und Kutannaht beendet. Zur Vorbeugung eines Lymphödems werden der Arm und die Axilla mit einem Kompressionsverband gewickelt. Die Mobilisation sollte baldmöglichst erfolgen [106,107].

1.8.2.2 Ilioinguinale Lymphadenektomie

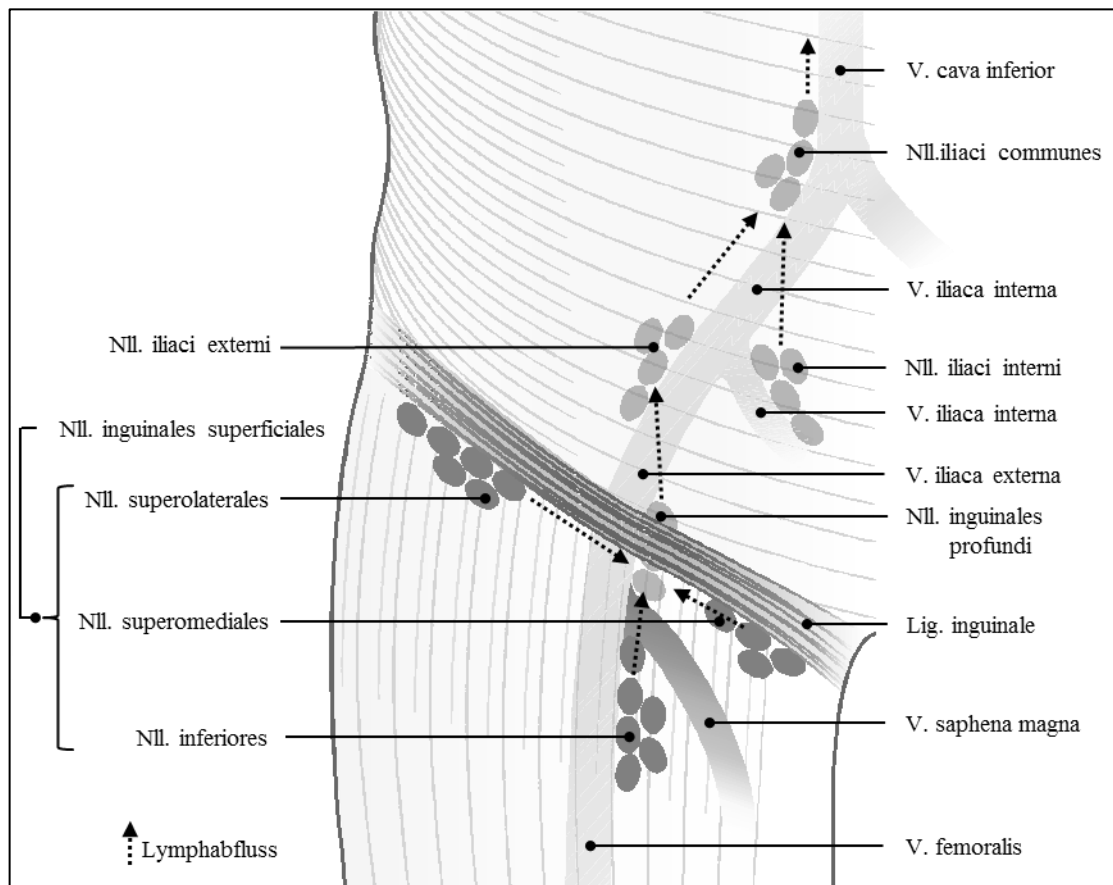


Abbildung 3: Lymphknoten und Lymphabflusswege der Leistenregion nach [101]

Das zu operierende Gebiet bei der Leistendisektion ist nach lateral durch den M. sartorius bis zur Spina iliaca anterior superior, nach medial durch den Ansatz des M. gracilis und das Tuberculum pubicum begrenzt. Nach distal erstreckt es sich bis zum Adduktorenkanal und nach proximal meist bis etwa 5 cm oberhalb des Leistenbandes. Die Lymphknoten in der Leiste werden durch das Ligamentum (Lig.) inguinale aufgeteilt. Distal davon befinden sich die Nll. inguinales superficiales et profundi und proximal im Becken die Nll. iliaci externi, interni et commune [100]. Die Tiefe der Ausdehnung wird anhand der Fascia lata definiert. Bislang ist noch unklar, ob eine tiefe LAD, d.h. unterhalb der Fascia lata, einen prognostischen Vorteil mit sich bringt [108]. Bei der inguinalen Dissektion müssen sämtliche lymphatischen Strukturen entfernt werden. Es sollten insgesamt 6-25 Lymphknoten entnommen werden, wobei der sogenannte Rosenmüller-Lymphknoten als proximalster Knoten, gesondert in die histologische Untersuchung gesendet werden sollte [16,106,109]. Die Erweiterung des Operationsgebietes auf die

iliakalen Lymphknoten muss in Abhängigkeit von der Ausbreitung auffälliger Lymphknoten während der Operation vorgenommen werden.

Der Patient wird zur OP-Vorbereitung sonographiert. Entsprechend der S3-Leitlinie wird ein schnittbildgebendes Verfahren, allen voran das PET/CT, empfohlen [39]. Die Operation findet in Intubationsnarkose statt. Dabei wird der Patient auf dem Rücken mit leicht abduziertem und außenrotiertem Bein auf der zu operierenden Seite gelagert.

Der Zugang erfolgt entweder über einen schrägen Hautschnitt unterhalb des Leistenbandes oder einen medialen senkrechten Schnitt paravaskulär [110]. Falls bereits eine Sentinellymphknotenexzision stattgefunden hat, wird entlang der vorbestehenden Narbe eröffnet und der Schnitt gegebenenfalls erweitert. Dieser Zugang kann jedoch auf Grund von Narbenbildung erschwert sein.

Während der Präparation bis an die genannten Grenzen ist lateral der Gefäße der N. femoralis und gegebenenfalls auch der N. cutaneus femoris lateralis darzustellen und zu schonen. Anschließend wird medial die Adduktorenfaszie und lateral die Sartoriusfaszie gespalten und zum restlichen Präparat geschlagen. Alle hier verlaufenden Lymphstränge sind nach distal zu unterbinden, um eine Lymphfistelbildung zu vermeiden. Die Resektion erfolgt möglichst en bloc entlang der femoralen Gefäße. Die V. saphena magna wird an der Einmündungsstelle in die V. femoralis abgesetzt und mitreseziert, um das mitlaufende Lymphbündel zu erfassen.

Nach Ausräumung der Lymphgefäße kaudal des Lig. inguinale wird der Hautschnitt nach kranial erweitert und das Leistenband gespalten. So kann man durch die Muskulatur, entlang der iliakalen Gefäße und ohne Eröffnung des Peritoneums, das Lymphgewebe entfernen. Danach erfolgt die Rekonstruktion des Leistenbandes.

Abschließend werden die Blutstillung, eine ausgiebige Spülung und die Inspektion auf Bluttrockenheit vorgenommen. Der Eingriff wird durch das Einlegen von ein oder zwei Redon-Saugdrainagen, eine Subkutan- und Kutannaht beendet. Zur Vorbeugung eines Lymphödems werden das Bein und die Leiste mit einem Kompressionsverband gewickelt. Die Mobilisation sollte baldmöglichst erfolgen, zu Beginn jedoch ohne länger andauernde Belastung [106,107].

1.8.3 Weitere Therapieoptionen

Bei einer Tumordicke von über 1,5 mm besteht ein erhöhtes Metastasierungsrisiko. Daraus leitet sich ein großes klinisches Interesse ab, eine adjuvante Therapie zur Optimierung der Prognose zu etablieren. Hier stehen nun mit der Immuntherapie, der Strahlentherapie und der Chemotherapie verschiedene Behandlungsoptionen zur Verfügung [111,112].

1.8.3.1 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie ist für Patienten mit Lentigo maligna, ohne Möglichkeit der vollständigen Exzision, eine Option zur Primärtherapie. Adjuvant eingesetzt kann die Strahlentherapie vor einer Lymphadenektomie zu einer signifikanten Reduktion von Rezidiven führen, ohne jedoch eine Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit zu erreichen. Bei der symptomorientierten Palliativtherapie kann die Bestrahlung eine wirksame Maßnahme gegen Hirnmetastasen oder medikamentös nicht zu bewältigende Schmerzen darstellen [111,113,114].

1.8.3.2 Immuntherapie

Für lange Zeit war das Melanom einer der wenigen soliden Tumoren, bei dem eine Immuntherapie zum Behandlungsstandard gehörte. Wirksam sind hierbei Interleukin-2 und Interferon alpha, die einzeln zu Remissionsraten von ca. 5 % und in Kombination zu Remissionsraten von 20 % führen. Seit 2011 ist in der EU auch der Wirkstoff Ipilimumab zugelassen, welcher darauf abzielt das Immunsystem zu stimulieren. Dies ist sowohl bei BRAF-Mutationen, als auch beim BRAF-Wildtyp wirksam. Hierfür sind auch die BRAF-Inhibitoren Dabrafenib und Vemurafenib, sowie der MEK-Inhibitor Trametinib zugelassen. Die Remissionsraten liegen mit 50 % bis zu 45 % über denen des Therapeutikums Dacarbazin. Ein Risiko von BRAF-Inhibitoren ist das Auftreten von Zweitneoplasien, z.B. durch entstehende RAS Mutationen [115–118]. Werden Chemotherapeutika hinzugezogen, können die Remissionsraten gesteigert werden. Dies ist jedoch mit deutlichen Nebenwirkungen vergesellschaftet und verlängert die Gesamtüberlebensdauer nicht. Deshalb wird für die Immunchemotherapie keine

Empfehlung mehr ausgesprochen [39,118]. Des Weiteren wurde neben dem häufigsten mutierten Onkogen des Melanoms „BRAF“ eine neue Subgruppe gefunden, bei der die sogenannte CKIT Mutation eine weitere gezielte molekulare Therapie in Aussicht stellt [119,120].

1.8.3.3 Chemotherapie

Das führende Chemotherapeutikum ist Dacarbazin (DTIC), welches sich seit den 1980er Jahren etabliert hat. Mit diesem liegen die Raten partieller und kompletter Remissionen bei 5-15 %, bei einer progressionsfreien Zeit von zwei bis drei Monaten. Weitere Substanzen wären Fotemustin, Paclitaxel, Platinderivate, Temozolomid und Vinca-Alkaloide. Diese zeigen jedoch keine Verbesserung der Überlebensraten gegenüber Dacarbazin [21].

1.9 Postoperative Komplikationen

Bisher ist es trotz stetiger Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der Operationstechniken und präventiven Maßnahmen nicht gelungen, das häufige Auftreten von Komplikationen deutlich zu vermindern. Sie können den Krankenhausaufenthalt der Patienten in die Länge ziehen, die Behandlungskosten erhöhen und einen starken Leidensdruck der Patienten verursachen.

Die OP-assoziierten-Komplikationen teilen sich in lymphatische (LyKo) und nicht-lymphatische Komplikationen (nLyKo) auf. Einheitliche Definitionen, vor allem der LyKo, sind bislang nicht festgelegt. Die in dieser Arbeit verwendeten Definitionen sind im Abschnitt „Methodik“ zu finden.

Als postoperative Morbiditäten sind Wundrandnekrosen und Wundinfektionen (5-48 %), Serome (axillär 15 %, ilioinguinal 50 %), Lymphfisteln (10-33 %), Lymphozelen (axillär 7 %, insgesamt 5-27 %), Hämatome, Hypästhesien, Parästhesien (axillär 10 %) und Lymphödeme (der Beine 4-46 %, der Arme 1-17 %) mit in der Literatur unterschiedlichen Häufigkeitsangaben zu nennen [16,121–126].

Es ist zu vermuten, dass ein Zusammenwirken mehrerer Faktoren, patienten-, operations- und nachversorgungsassoziiert, die Ausbildung von Komplikationen begünstigen kann.

Generell kann festgestellt werden, dass Komplikationen nach (ilio)inguinaler Lymphknotendisektion häufiger sind, als nach der Axillären [123,127].

Zu den lymphatischen Komplikationen werden Lymphödem, Lymphfistel, Lymphozele und das Lymphserom gezählt. Die Ätiologie dieser LyKo ist bislang nicht hinreichend geklärt. Einen Erklärungsansatz bieten die Unterbrechung von Lymphgefäßen und Ausbildung eines Hohlraums nach Dissektatentnahme, sowie die Bildung eines entzündlichen Exsudats, welches sich in diesem Hohlraum ansammelt. Normalerweise verschließen sich die Lymphgefäße innerhalb von zwei bis drei Tagen nach der Operation ohne weitere Therapie. Die Wahrscheinlichkeit für Ausbildung einer Lymphfistel oder Lymphozele steigt jedoch mit der Zeit an, da die proteinreiche Lymphe arm an Thrombozyten und Koagulationsfaktoren ist und zudem die Blutgerinnung negativ beeinflusst wird [128,129]. Einige Studien weisen darauf hin, dass ein hoher Lymphabfluss in den ersten Tagen postoperativ in die einliegenden Drainagen ein Vorhersageparameter für die Ausbildung einer Lymphozele sein kann. In der Literatur bestehen zurzeit widersprüchliche Ergebnisse über einflussnehmende Faktoren [130–132].

Zu möglichen pathogenetischen Faktoren, die beim Patienten auftreten können, werden Übergewicht, Diabestes mellitus, Nikotinabusus und fortgeschrittenes Lebensalter gezählt. Auch die Anzahl tumorpositiver LK, die Gesamtzahl entfernter LK und eine durchgeführte neoadjuvante Therapie können die Ausbildung neuen Gewebes stören. All diese Faktoren haben gemeinsam, die Wundheilung zu beeinträchtigen und die Wundinfektion zu begünstigen. Diese stellen auch einen weiteren Risikofaktor für LyKo dar [132–134].

Operationsassoziierte pathogenetische Faktoren sind zum einen die schräge Schnittführung bei der Leistendisektion, zum anderen der Einsatz eines Elektrokauters statt eines Skalpells und im Verlauf folgende Reinterventionen [135–138].

Postoperativ begünstigt möglicherweise ein zu frühes Entfernen der Drainagen und ein durch frühe Mobilisation angeregter Lymphfluss die Ausbildung von LyKo [130–132].

Die nicht-lymphatischen Komplikationen teilen sich u.a. in Wundinfektion, Parästhesie und Hämatome auf. Zudem werden gelegentlich Lokalrezidive und In-Transit-Metastasen dazu gezählt [109].

Parästhesien treten nach versehentlicher oder absichtlicher Schädigung der Nerven auf, wenn diese etwa im Dissektat verlaufen und aus onkologischen Gesichtspunkten bei der en-bloc-Entfernung zum Teil mit entnommen werden müssen [109,139].

Während der Operation werden die Blutgefäße ligiert und es erfolgt eine, meist bipolare, Blutstillung im Bereich der Subkutis. Wenn die Blutstillung nicht suffizient durchgeführt wurde, Ligaturen insuffizient werden oder die Blutgerinnung durch die Lymphe und postoperative Thromboseprophylaxe negativ beeinflusst wird, kann es zu Hämatomen, durch Ansammlung von Blut im extravasalen Körpergewebe oder einem präformierten Hohlraum, kommen [110].

Eine Wundinfektion entsteht durch den Eintritt von Mikroorganismen in eine Wunde. Dies führt zu folgenden charakteristischen Zeichen einer lokalen Entzündung: Rubor, Calor, Tumor, Dolor und Functio laesa. Eine Kontamination der Wunde führt nicht zwangsläufig zu einer Infektion. Entscheidend sind hierbei die Keimlast, sowie die Immunabwehr des Patienten. Typische Erreger postoperativer Infektionen sind unter anderem *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* und *Enterobacteriaceae* [140,141].

Das Risiko für eine Wundinfektion wird durch Faktoren erhöht, die die Immunabwehr oder Gewebedurchblutung reduzieren. Dies sind z.B. Übergewicht, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, fortgeschrittenes Lebensalter, Einnahme immunsupprimierenden Medikamenten oder auch mangelhafte Körperhygiene. Des Weiteren spielen eine lange OP-Dauer, große Wundausdehnung, Fremdkörper und eine anatomische Nähe zu potentiellen Kontaminationsstellen, wie z.B. dem Analbereich, eine Rolle bei der Wundinfektion [142].

2 Fragestellung

Diese Dissertation soll klären, welche individuellen Einfluss- und Risikofaktoren das Auftreten von Komplikation nach Lymphadenektomie bei Patienten mit malignem Melanom begünstigen. Hierzu dient ein ausgewähltes Patientenkollektiv mit malignem Melanom, welches in den Jahren 2001 bis 2012 eine Lymphadenektomie am Universitätsklinikum Regensburg erhalten hat.

So sollen Einflussfaktoren identifiziert und evaluiert werden, welche eine erhöhte Komplikationsrate nach einer Lymphadenektomie mit sich bringen. So können diese Komplikationen, welche für den Patienten eine deutliche psychische und physische Belastung darstellen, bei zukünftigen Behandlungen antizipiert und supportiv bewältigt werden.

Weiterhin gilt es zu klären, welche Einflüsse unterschiedliche Ausdehnungen der Lymphadenektomie auf die postoperative Komplikationsrate mit sich bringen.

Diese Faktoren sollen sowohl im Hinblick auf die lymphatischen, wie auch auf die nicht-lymphatischen Komplikationen und einen prolongierten Krankenhausaufenthalt hin untersucht werden.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Datenanalyse von Patienten mit malignem Melanom, welche einer axillären oder ilioinguinalen Lymphadenektomie unterzogen wurden.

3.2 Datenerhebung

Der Beobachtungszeitraum für die Durchführung der Dissektion erstreckte sich vom 05.01.2001 bis zum 26.01.2012. Der Nachverfolgungszeitraum endete am 04.12.2012.

Die Daten wurden anhand der Patientenakten im SAP-System und/oder im Archiv des Klinikums erfasst und durch die Aufzeichnungen des Tumorzentrums Regensburg e.V. in Hinblick auf Überleben, Todesdatum und -ursache ergänzt. Die Patientenakten beinhalteten unter anderem Arztbriefe, OP-Berichte, OP-Protokolle, Befunde der Pathologie und Histologie, Protokolle der Pflege und Patientenkurven.

Es wurden folgende Themenblöcke erfasst:

Biometrische Deskriptoren: Patientenidentifikationsnummer, Name, Geburtsdatum, Alter am Tag der Operation, Geschlecht und schließlich Gewicht und Größe, woraus der BMI errechnet wurde.

Mögliche Risikofaktoren: Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Z.n. Organtransplantation, Immunsuppressive Therapie (in den letzten fünf Jahren), chronische Infektionserkrankungen (Humanes Immundefizienzvirus (HIV), Hepatitis B und C), bekannte periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) oder Durchflussstörungen, Dauermedikation, maligne Vorerkrankung (außer einem malignen Melanom) und Chemotherapie (in den letzten fünf Jahren).

Laborparameter (frühestens sieben Tage vor der Operation erfasst): Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozyten, Laktatdehydrogenase (LDH).

Charakterisierung des Primarius: Primarius bekannt, Lokalisation, Subtyp (SSM, NMM, LMM, ALM, AMM, polypöses-, spitzoides Melanom), Tumordicke nach Breslow in [mm], Clark Level, TNM-Klassifikation.

Daten zur Primärtherapie: Datum der Exzision, eingehaltener Sicherheitsabstand, Datum einer eventuell stattgefundenen Nachresektion, Durchführung einer systemischen Therapie und einer SLNB, ebenso wie das Zeitintervall zwischen der Diagnose des Primarius und der Diagnose einer Lymphknotenmetastase.

Daten zur Lymphknotendisektion: klinischer Untersuchungsbefund (Unterscheidung des präoperativen Untersuchungsbefunds beim Abtasten der LK-Gebiete zwischen nicht vergrößerten und palpabel vergrößerten Lymphknoten), OP-Datum, Lokalisation, OP-Dauer, Verwendung des LigaSure®-Gerätes, Anzahl entfernter Lymphknoten und die Anzahl davon histologisch positiver Lymphknoten, Art des Wundverschlusses, Anzahl, Art und Sog der Drainagen.

Postoperativer Verlauf: Sog der Drainagen, Volumen des Drainagesekrets an Tag 3, 7 und 14 postoperativ und Entlassung mit oder ohne Drainage, Datum der Drainageentfernung, Kompressionstherapie, Anlage eines Fistelbeutels oder VAC (Vacuum Assisted Closure-Therapy), Auftreten von Komplikationen (Wundinfektion, Parästhesie, Hämatom, Lymphödem, Lymphfistel, Lymphserom, Lymphozele), Liegedauer, Wiederaufnahme wegen Lymphfisteln oder Wundinfektion, Auftreten eines Lokalrezidivs, einer In-Transit-Metastase oder von Fernmetastasen, Todesdatum und -ursache.

3.3 Patientenkollektiv

Eingeschlossen wurden Patienten, bei welchen vom 05.01.2001 bis zum 26.01.2012 im Universitätsklinikum Regensburg der Primäreingriff einer axillären oder ilioinguinalen Lymphadenektomie durchgeführt wurde.

Die Indikation für eine therapeutische Lymphadenektomie konnte aufgrund von zwei Kriterien gestellt werden:

- zytologischer oder histologischer Nachweis einer lymphogenen Metastasierung mittels vorangegangener Feinnadelpunktion oder SLNB.

- klinisch eindeutige Hinweise, wie vergrößerte, derbe Lymphknoten bei der klinischen Untersuchung durch einen erfahrenen Arzt. Des Weiteren die Sonographie der Lymphknotenstationen mit auffälligem sonomorphologischem Befund und/ oder dem Nachweis von Lymphknotenmetastasen in CT, MRT oder PET.

Ausschlusskriterien waren zeitgleiche Lymphknotenentnahmen in mehr als einer Lymphknotenregion, vorhergehende Lymphadenektomie bei einem Patienten in derselben Region und das Auftreten von mehr als einem Primarius.

3.4 Methodik

Zur Untersuchung der Einflussfaktoren auf lymphatische Komplikationen (LyKo) wurden diese aus Lymphödem, Lymphfistel, Lymphozele und Lymphserom zusammengefasst. So ergeben sich zwei Gruppen von Patienten: Zum einen die Gruppe der Patienten ohne lymphatische Komplikationen, zum anderen die Gruppe mit lymphatischen Komplikationen.

Das Lymphödem, als Ausdruck einer Schädigung des Lymphdrainagesystems, stellt eine Vermehrung und Veränderung der Gewebsflüssigkeit im Interstitium dar. Es kann unbehandelt in eine progrediente chronische Erkrankung übergehen.

Durch die, während einer Lymphadenektomie, verletzten Lymphbahnen wird die Lymphe oft verstärkt abgesondert. Tritt diese dann an der Körperoberfläche aus, zum Beispiel über die Wunde, wird von einer Lymphfistel gesprochen [143].

Das Lymphserom ist die Ansammlung von Lymphe in einem nicht vorgebildeten Gewebeshohlraum. Es kann sich postoperativ im Bereich oberflächlich verschlossener Wunden bilden und ist nicht druckschmerzhaft [144].

Dagegen ist eine Lymphozele laut Pschyrembel® „eine Lymphansammlung in präformierten Körperhöhlen oder ektatischen Lymphgefäßen“ [145].

Die nicht-lymphatischen Komplikationen (nLyKo) werden ein weiteres Mal unterteilt in die „prolongierte Liegedauer“ (pLD) und in „direkte Komplikationen“ (DiKo). Als pLD wurde eine Liegezeit im Krankenhaus, die länger als die durchschnittliche Liegedauer

plus eine Standardabweichung (SD) dauerte, erfasst. Für die Bestimmung der durchschnittlichen Liegezeit und deren SD wurden extrem lange Aufenthaltsdauern von über 59 Tagen ausgeschlossen. Als DiKo wurden die lokalen Wundheilungsstörungen und peripheren Störungen (Wundinfektion, Hämatom und Parästhesien) definiert. Dafür wurden folgende Definitionen herangezogen:

- Eine Wundinfektion bezeichnet die bakterielle Infektion einer Wunde mit Zeichen einer lokalen Entzündung wie Rubor, Calor, Tumor, Dolor und Functio laesa.
- Das Hämatom wird im Pschyrembel® als eine „durch Trauma entstandene Blutansammlung im Weichteilgewebe oder in einer vorgebildeten Körperhöhle [...]“ definiert.
- Parästhesien sind „subjektive Missempfindungen, z.B. Kribbeln oder taubes schmerzhaft brennendes Gefühl“ [145].

Für diese Auswertung wurde eine LyKo und DiKo erfasst, wenn dies in der Patientenakte oder im Arztbrief durch den behandelten Arzt dokumentiert wurde. Anzunehmen ist, dass dabei die oben genannten Definitionen angewendet wurden.

Als Einflussfaktoren wurden von den Basismerkmalen das Alter, Geschlecht und der BMI untersucht. Des Weiteren wurden Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Diabetes mellitus, pAVK oder andere Durchflussstörungen analysiert. Laborwerte, z.B. die Thrombozytenzahl, wurden genauso betrachtet, wie direkte Parameter des malignen Melanoms, wie das Clark Level oder die Tumordicke. Zudem wurde die Lokalisation des Dissektionsortes und die Anwendung des LigaSure®-Gerätes intraoperativ untersucht. Seitens der Therapie wurden die Anzahl der entfernten Lymphknoten und die davon tumorpositiven Lymphknoten, die Anzahl, Art und der Sog der Drainagen und die Operationsdauer untersucht. Darüber hinaus wurde betrachtet, ob ein Fistelbeutel oder VAC-Verband angelegt wurde. Des Weiteren wurde analysiert, wie lange die Drainagen im Situs belassen wurden und welches Volumen sie an Tag 3, 7 und 14 postoperativ gefördert haben.

Bezüglich der Einflussfaktoren der multivariaten logistischen Regressionsanalyse wurden für die Variable „BMI“ zwei Gruppen gebildet. Die erste Gruppe umfasst die normalgewichtigen Patienten ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$), die zweite Gruppe die übergewichtigen und adipösen Patienten ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) [146]. Die Aufteilung des Kollektivs bezüglich

des Alters in zwei Gruppen erfolgte nach dem Median der Altersverteilung bei 58 Jahren in die Gruppen „ ≤ 58 Jahre“ und „ > 58 Jahre“. Die weiteren Variablen sind dichotom, die jeweils verwendete Möglichkeit wird in Klammern angegeben.

3.5 Statistische Methoden

Alle Zielgrößen wurden zunächst exploratorisch untersucht und die Befunde deskriptiv ausgewertet.

Vergleiche zwischen zwei Gruppen wurden für dichotome Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test vorgenommen. Stetige Variablen wurden mit dem ungepaarten t-Test (für normalverteilte Variablen) und dem Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test (für nicht normalverteilte Variablen) untersucht. Zwar dienen beide Tests zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen, doch unterscheiden sie sich im Vorgehen. Der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test nutzt eine Rangzuordnung. Das bedeutet, dass mit aufsteigenden Real-Werten aufsteigende Ränge zugeordnet werden. Dabei ist es nicht von Belang, wie weit die Real-Werte voneinander entfernt liegen, es wird in jedem Fall +1 auf den vorhergehenden Rang addiert [147]. Der t-Test hingegen vergleicht Mittelwerte, sodass eine Normalverteilung vorausgesetzt werden sollte [148]. Die Normalverteilung wurde mittels dem Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft [149].

Zur simultanen Analyse mehrerer Einflussfaktoren auf eine, in diesem Fall, binäre Zielvariable wurde eine multivariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Dazu wird eine logistische Funktion zur Modellierung der Wahrscheinlichkeit angewandt. Durch eine Logit-Transformation der Wahrscheinlichkeit kann gezeigt werden, dass das logistische Regressionsmodell ein lineares Modell für das sogenannte log-Odds ist. Dabei werden die unbekannten, zu schätzenden Regressionskoeffizienten einbezogen, die den Einfluss der Einflussvariable auf die Zielvariable hin messen. Um die Regressionskoeffizienten zu schätzen, wird die Maximum-Likelihood-Methode verwendet. Die Koeffizienten entsprechen der Änderung des log-Odds, wenn die zugehörige Einflussvariable um eine Einheit verringert oder erhöht wird. Bei einer dichotomen Einflussvariable entspricht der Exponent des Regressionskoeffizienten dem Odds Ratio von Gruppe „0“ zu Gruppe „1“. Durch die Anwendung der Exponentialfunktion auf die Grenzen dieses Intervalls, erhält man das Konfidenzintervall

für das Odds Ratio. Um zu untersuchen, ob der Regressionskoeffizient signifikant nicht Null entspricht, kann der Wald-Test angewandt werden. Hierbei wird der geschätzte Regressionskoeffizient durch seinen geschätzten Standardfehler dividiert [150–152].

Zur Berechnung von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem prädiktivem Wert wurde eine Vierfeldertafel als vereinfachte Kontingenztafel angewandt.

Testergebnis	krank	nicht krank
positiv Ergebnis	richtig positiv (A)	falsch positiv (B)
negatives Ergebnis	falsch negativ (C)	richtig negativ (D)

Tabelle 5: Aufbau einer Vierfeldertafel

Die Vierfeldertafel präsentiert alle möglichen Ergebnisse der Tests und den Zusammenhang mit den tatsächlich zugrundeliegenden Sachverhalten (vorliegende oder nicht vorliegende Krankheit) in anschaulicher Form. Durch sie können folgende Ergebnisparameter berechnet werden:

- Sensitivität als Wahrscheinlichkeit, dass das zur Diagnose angewandte Verfahren die Erkrankung erkennt, unter der Bedingung, dass diese tatsächlich vorliegt

$$SEN = A / (A + C);$$

- Spezifität als Wahrscheinlichkeit, dass das zur Diagnose angewandte Verfahren die Nicht-Erkrankung erkennt, unter der Bedingung, dass tatsächlich keine Erkrankung vorliegt

$$SPE = D / (B + D);$$

- Der positiv prädiktive Wert, bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, dass eine Erkrankung auch tatsächlich vorliegt, wenn das zur Diagnose angewandte Verfahren eine Erkrankung angibt

$$PPV = A / (A + B);$$

- Der negativ prädiktive Wert, bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, dass tatsächlich keine Erkrankung vorliegt, wenn das zur Diagnose angewandte Verfahren keine Erkrankung angibt

$$NPV = D / (C + D).$$

Die Teilpopulationen (A + C) (tatsächlich Kranke) und (B + D) (tatsächlich Gesunde) müssen repräsentativ für die untersuchte Gesamtpopulation sein, um valide Ergebnisse für die oben genannten Ergebnisparameter zu liefern [152,153].

Alle Ergebnisse werden mit dem Durchschnitt \pm Standardabweichung (SD) oder in Prozent angegeben. Bei der logistischen Regressionsanalyse wird statt der Standardabweichung der Standardfehler (SF) angegeben.

Als statistisch signifikant werden p-Werte kleiner gleich 0,05 angesehen.

3.6 Ethik

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg hat in ihrer Sitzung am 26.07.2012 dem Forschungsvorhaben eine zustimmende Bewertung erteilt (Geschäftszeichen der Ethikkommission des Universitätsklinikums Regensburg: 12-101-0145).

3.7 PC-Programme

Für die Eingabe der Patientendaten wurde eine Tabelle in Excel der Microsoft Office Suite 2010 und 2013 verwendet. Diese wurde anschließend in eine Tabelle des Programms IBM SPSS Statistics Version 21.0 konvertiert, um die statistischen Auswertungen vorzunehmen.

Das Quellenverzeichnis wurde unter Zuhilfenahme von Citavi 4.3.0.15 der Swiss Academic Software GmbH erstellt. Für die Textverarbeitung wurde Microsoft Word aus der Office Suite „Office 356 University“ verwendet. Die Abbildungen wurden mit „Adobe Illustrator CS4“, der Forest Plot mit „GraphPad Prism 6.00“ erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Die in dieser Studie analysierten Lymphadenektomien wurden im Beobachtungszeitraum vom 05.01.2001 bis zum 26.01.2012 durchgeführt. Die Nachverfolgung endete am 04.12.2012. Somit betrug der mediane Nachverfolgungszeitraum 45,4 Monate (Range 3,2 - 263,3 Monate, Mittelwert 56,8 Monate).

Im oben genannten Einschlusszeitraum wurden in der Abteilung für Chirurgie des Universitätsklinikums Regensburg 668 Eingriffe an Patienten mit malignem Melanom (MM) durchgeführt, wobei 268 Lymphknotendissektionen bei 240 Patienten dokumentiert wurden (Abbildung 4). Diese 240 Patienten wurden mit deren Primäreingriff ohne Rezidivoperationen eingeschlossen. Davon wurden wiederum 50 Patienten aus folgenden Gründen aus der Studie ausgeschlossen: bei 16 Patienten wurden zeitgleich verschiedene Lymphknotenregionen disseziert (axillär/ ilioinguinal beidseits oder axillär und ilioinguinal gleichzeitig). 24 Patienten wurden bereits in einem externen Krankenhaus voroperiert, wovon keine ausreichenden Daten vorlagen. Bei acht Patienten wurden zwei oder mehr Primarien diagnostiziert. Zwei hatten zum Zeitpunkt der Dissektion noch eine Lymphozele bei Zustand nach SLNB. Das zu analysierende Kollektiv bestand somit aus 190 Patienten. Bei 105 wurde eine axilläre Dissektion, bei den restlichen 85 eine ilioinguinale Dissektion durchgeführt.

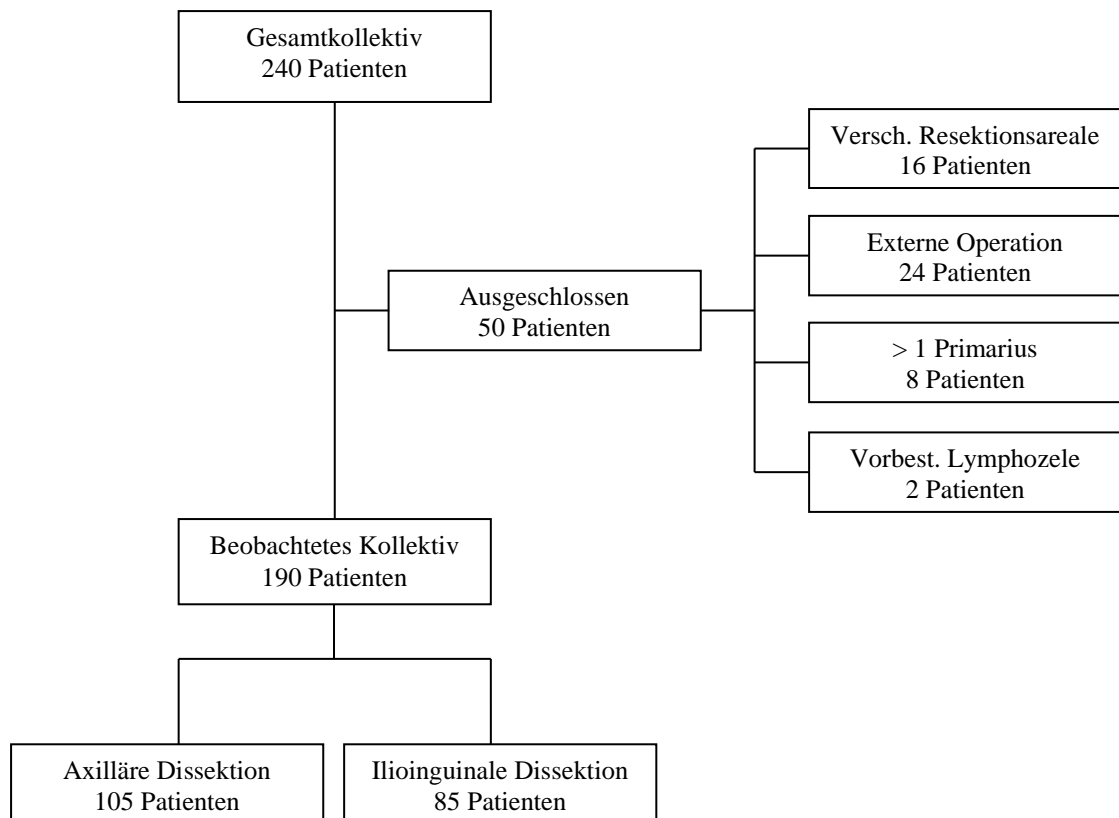


Abbildung 4: Patientenkollektiv

4.1.1 Körperliche Basismerkmale

Das untersuchte Patientenkollektiv von 190 Patienten bestand zu 37,4 % aus Frauen und zu 63,6 % aus Männern. Der Altersdurchschnitt des Gesamtkollektivs lag bei 57,2 Jahren, der Median bei 58,0 Jahren. Bei den weiblichen Patienten war ein Maximum in der Altersstufe von 62,5 bis 67,5 Jahren festzustellen, im Durchschnitt waren diese 57,7 Jahre alt. Bei den männlichen Patienten war die Verteilung annähernd zweigipflig, mit den Maxima um das fünfte und siebte Lebensjahrzehnt. Hier lag der Durchschnitt bei 57,0. Der Altersunterschied zwischen den Geschlechtern war statistisch nicht signifikant ($p = 0,071$).

Die Aufteilung des Patientenkollektivs anhand der Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen erfolgte mittels des Body-Mass-Index (BMI) nach der WHO-Definition, Stand 2004 [146]. Bei knapp der Hälfte der Patienten (45,8 %) lag der BMI im Bereich der Präadipositas, 28,9 % waren gemäß des BMI normalgewichtig. In die Klassifikationsstufen der Adipositas teilten sich die Patienten zu 16,3 % auf Grad I,

3,7 % auf Grad II und 3,2 % auf Grad III auf. Die Aufteilung des BMI nach Geschlechtern zeigte, dass die Frauen in der Gruppe des leichten Untergewichts und der Adipositas Grad III um je 3 % und 5 % häufiger vertreten waren, Männer hingegen mit 7 % mehr bei der Gruppe der präadipösen Patienten.

Bei 53 von 190 Patienten wurde ein regelmäßiger Nikotinkonsum angegeben, davon waren 21 weiblich (29,6 %) und 32 männlich (26,9 %). Aufgeteilt nach dem Dissektionsort waren in der Gruppe der axillären Lymphknotenentnahme 29 (27,6 %), in der mit ilioinguinaler Dissektion 24 (28,2 %) Nikotinkonsumenten.

Die Erkrankung Diabetes mellitus Typ II wurde bei 16 von 189 Patienten (ein Patient ohne Angabe) angegeben, hinzu kam ein Mal die Diagnose Schwangerschaftsdiabetes bei einer Patientin (ilioinguinale Lymphknotenentnahme). Von den 16 Patienten mit Diabetes mellitus Typ II wurde bei zwölf eine Axilladissektion, bei vier eine ilioinguinale Dissektion durchgeführt.

Bei keinem der 190 Patienten wurde in den letzten fünf Jahren eine Organtransplantation oder immunsuppressive Therapie durchgeführt.

Chronische Infektionserkrankungen kamen mit folgender Häufigkeit vor: HIV bei einem, Hepatitis B bei zwei und Hepatitis C bei einem Patienten.

Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit oder andere Durchflussstörungen, auch des venösen Systems, wurden bei 22 von 188 Patienten (11,7 %) registriert. Davon bei 16 (15,2 %) Patienten mit einer Operation an der Axilla und bei sechs Patienten (7,1 %) mit einer ilioinguinalen Operation.

Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse diverser Blutparameter, welche untersucht wurden. In 83,7 % der Fälle waren die Leukozyten normwertig, bei 9,5 % vermindert und 6,8 % erhöht (43 fehlende Werte). Bei den Thrombozyten waren 98,6 % normwertig und lediglich 1,4 % erhöht (44 fehlende Werte). Der LDH-Wert war in 88,9 % der bekannten Werte normwertig und bei 11,1 % erhöht (154 fehlende Werte).

91,4 % der Hämoglobinwerte der Männer waren normwertig, 7,5 % vermindert und 1,1 % erhöht (26 fehlende Werte). Bei den Frauen war die Verteilung bei 90,6 % normwertig, bei 5,7 % vermindert und bei 3,8 % erhöht (18 fehlende Werte).

Zusammengenommen war der Hämoglobinwert bei 91,1 % normwertig, bei 6,8 % erniedrigt und bei 2,1 % erhöht (44 fehlende Werte).

Parameter	Normalbereich	normwertig (%)	vermindert (%)	erhöht (%)
Leukozyten	4,8-10,8 /nl	83,7	9,5	6,8
Thrombozyten	130-440 /nl	98,6	-	1,4
LDH	100-247 mg/dl	88,9	-	11,1
Hämoglobin	gesamt	91,1	6,8	2,1
	♀ 11,7-15,7 g/dl	90,6	5,7	3,8
	♂ 13,3-17,7 g/dl	91,4	7,5	1,1

Tabelle 6: Blutparameter

4.1.2 Krankheitsbezogene Merkmale

Zu der Tumorcharakteristik folgt Tabelle 7 und eine nachfolgende nähere Betrachtung.

Ort des Primarius	n = 190	%
obere Extremität	26	13,7
untere Extremität	74	38,9
Körperstamm	85	44,7
unbekannt	5	2,6
Subtyp des Primarius	n = 190	%
SSM	43	22,6
NMM	77	40,5
ALM	25	13,2
AMM	8	4,2
polypöses Melanom	3	1,6
spitzoides Melanom	2	1,0
andere/unbekannt	32	16,8
Breslowdicke	n = 190	%
T1 (≤ 1 mm)	17	8,9
T2 (1,01-2,0 mm)	44	23,2
T3 (2,01-4,0 mm)	67	35,3
T4 ($> 4,0$ mm)	45	23,7
unbekannt	17	8,9
Mittelwert [mm]	3,5	SD 3,08
Clark-Level	n = 190	%
I	1	0,5
II	3	1,6
III	23	12,1
IV	111	58,4
V	19	10,0
unbekannt	33	17,4
TNM-Stadium	n = 190	%
I	3	1,6
II	3	1,6
III	154	81,1
IV	20	10,5
unbekannt	10	5,3

Tabelle 7: Tumorcharakteristik

In der Lokalisation des Melanoms gab es zwischen den Geschlechtern einen deutlichen Unterschied (Abbildung 5). Bei den weiblichen Patienten waren die Beine mit 61,4 % die häufigste Lokalisation, die Arme (18,6 %) und der Rumpf (20,0 %) waren etwa gleich häufig betroffen. Bei den Männern hingegen war der Rumpf mit 61,7 % am häufigsten betroffen, gefolgt von den Beinen 27,0 % und schließlich den Armen mit 11,3 %. Der Unterschied zwischen den Geschlechtern im Vorkommen war im Bereich der oberen Extremitäten nicht signifikant ($p = 0,168$), am Rumpf und den unteren Extremitäten hochsignifikant unterschiedlich ($p < 0,0001$).

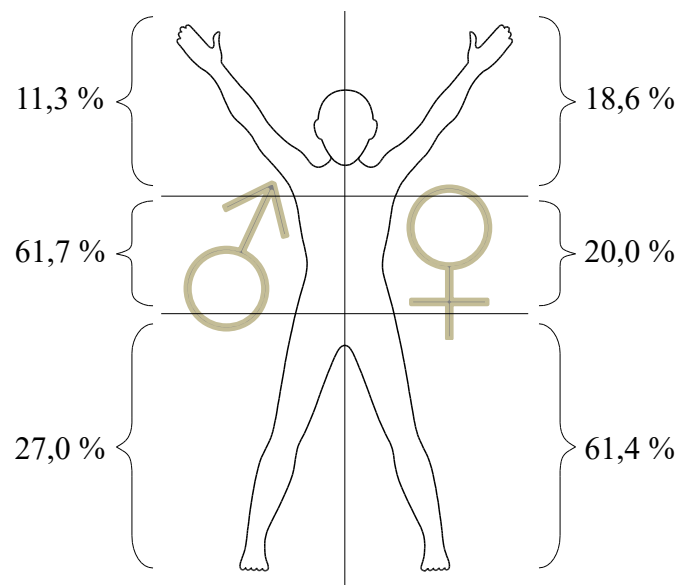


Abbildung 5: Verteilung der Häufigkeiten des Primarius nach Geschlecht

Die Subtypen des Primarius teilen sich wie in Abbildung 6 dargestellt auf. Den größten Anteil mit 40,5 % hatte das noduläre maligne Melanom (NMM), mit 22,6 % folgte das superfiziell spreitende Melanom (SSM). Das akrolentiginöse Melanom (ALM) war mit 13,2 % im Patientenkollektiv vertreten. Das amelanotische (AMM), polypöse und spitzoide Melanom machten gemeinsam weniger als 7 % aus, das lentigo-maligna-Melanom (LMM) kam in dem untersuchten Kollektiv nicht vor. Bei einem Anteil von knapp 17 % der Melanome konnte kein Subtyp klassifiziert werden oder die Unterlagen dazu waren unvollständig.

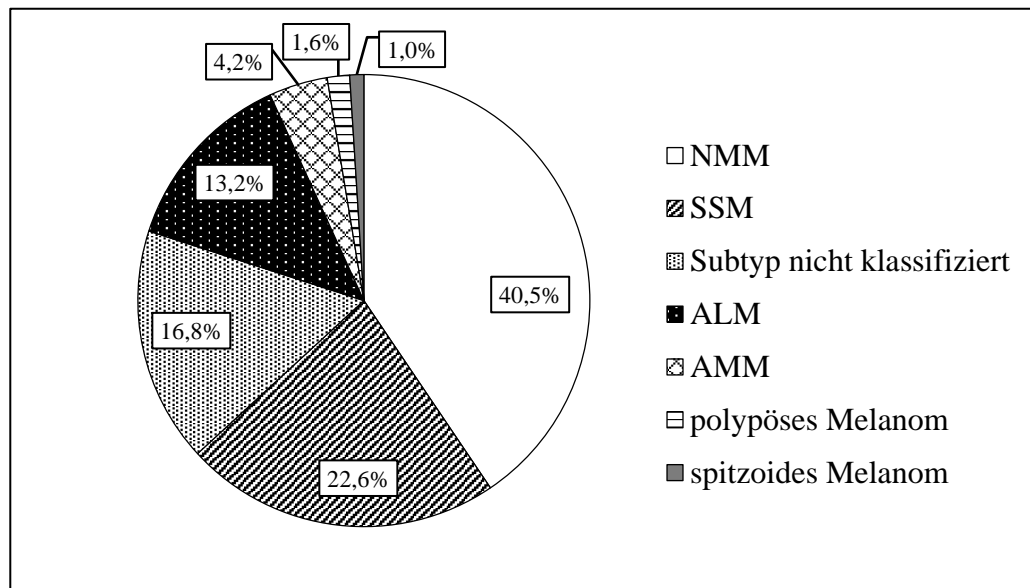


Abbildung 6: Subtypen des Primarius

Die Tumordicke nach Breslow war im Bereich von 2,01-4,0 mm (T3) mit 35,3 % am häufigsten vertreten. Die Stadien T2 und T4 waren etwa gleich häufig (23,2 bzw. 23,7 %) und T1 mit 8,9 % am seltensten vertreten. Im Durchschnitt waren die Melanome 3,5 mm dick (SD 3,08; Range 0,3-18,0 mm).

Das Clark Level IV, bei dem der Tumor in das Stratum reticulare eindringt, war mit Abstand am häufigsten (58,4 %).

Das TNM-Stadium III wurde bei 81,1 % der Patienten festgestellt. Weiteren 10,5 % wurde das Stadium IV zugeteilt.

4.1.3 Diagnostik und operative Therapie

Neben den krankheitsbezogenen Merkmalen kann auch die chirurgische Therapie an sich einen Einfluss auf die Komplikationsrate haben. Aus diesem Grund werden im Folgenden die chirurgischen Grundcharakteristika der Lymphknoteneingriffe analysiert.

So wurde beim untersuchten Patientengut die Sentinellymphknotenbiopsie präoperativ bei 94 Patienten, d.h. bei knapp 50 % durchgeführt. Davon war bei 77 (81,9 %) das histologische Ergebnis positiv, bei 17 (18,1 %) Patienten negativ. Bei weiteren zwei Patienten wurde eine Feinnadelaspiration durchgeführt, welche ebenfalls zu einem positiven Ergebnis kam. Bei 49,5 % wurde keine SLNB durchgeführt. Bei allen

17 Patienten mit negativer SLNB wurden im Zuge der LAD mindestens ein tumorpositiver LK identifiziert.

Daraus ergab sich für die in dieser Studie durchgeführten SLNB eine Sensitivität von 81,9 %, eine Spezifität von 0 %, ein positiv prädiktiver Wert von 100 % und ein negativer prädiktiver Wert von 0 %.

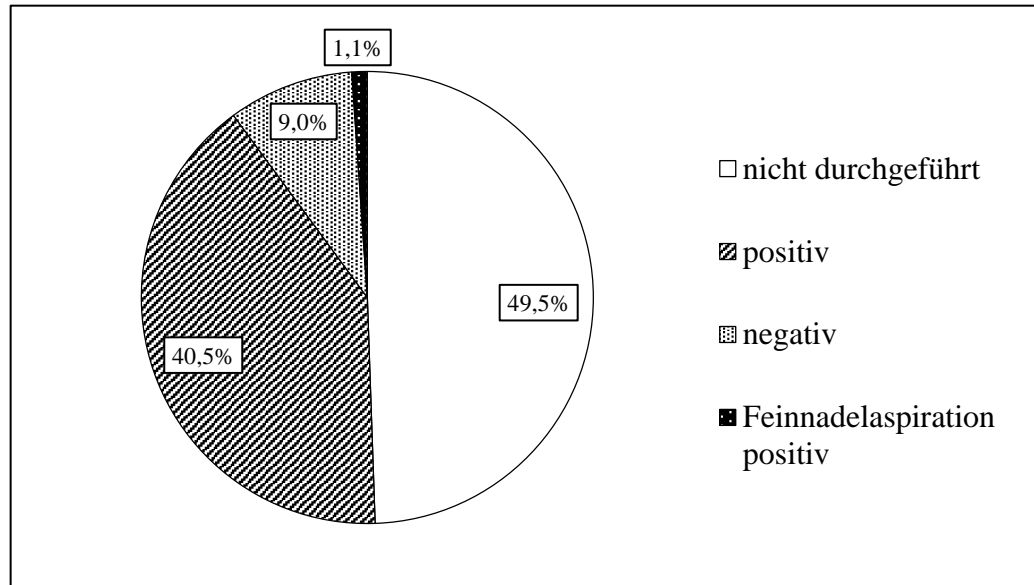


Abbildung 7: Sentinellymphknotenbiopsie

Die Lymphadenektomie erfolgte bei 105 Patienten an der Axilla, bei den restlichen 85 an der Leiste. Wie die Abbildung 8 zeigt, wurden Männer häufiger an der Axilla operiert ($p < 0,0001$), Frauen hingegen häufiger an der Leiste ($p < 0,0001$).

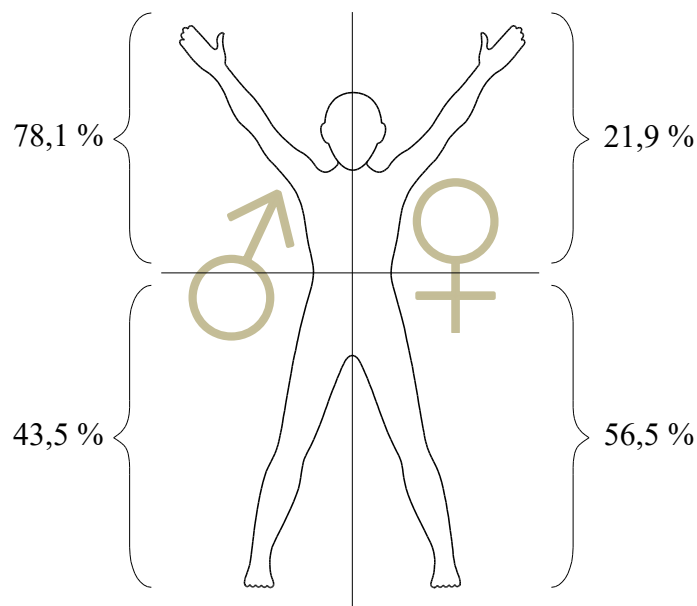


Abbildung 8: Verteilung der Häufigkeit vom Dissektionsort nach Geschlecht

Im Zuge der Lymphadenektomie wurden den Patienten zwischen einem und 40 Lymphknoten entfernt, im Mittel 12,0 (SD 0,5). Abbildung 9 zeigt die Häufigkeiten der Anzahl an entnommenen LK, aufgetrennt nach dem Dissektionsort. Bei der axillären Dissektion zeigte sich die Spannweite von einem bis 40 entnommenen Lymphknoten mit einem Mittelwert von 14,6 (SD 0,7) und einem Modalwert von 11. Die Spannweite der ilioinguinalen Lymphknotenentnahmen lag zwischen einem und 19 Lymphknoten, bei einem Mittelwert von 8,8 (SD 0,5) und einem Modalwert von 8. Der Durchschnitt der Anzahl der entnommenen Lymphknoten axillär und ilioinguinal war statistisch hochsignifikant unterschiedlich ($p < 0,0001$).

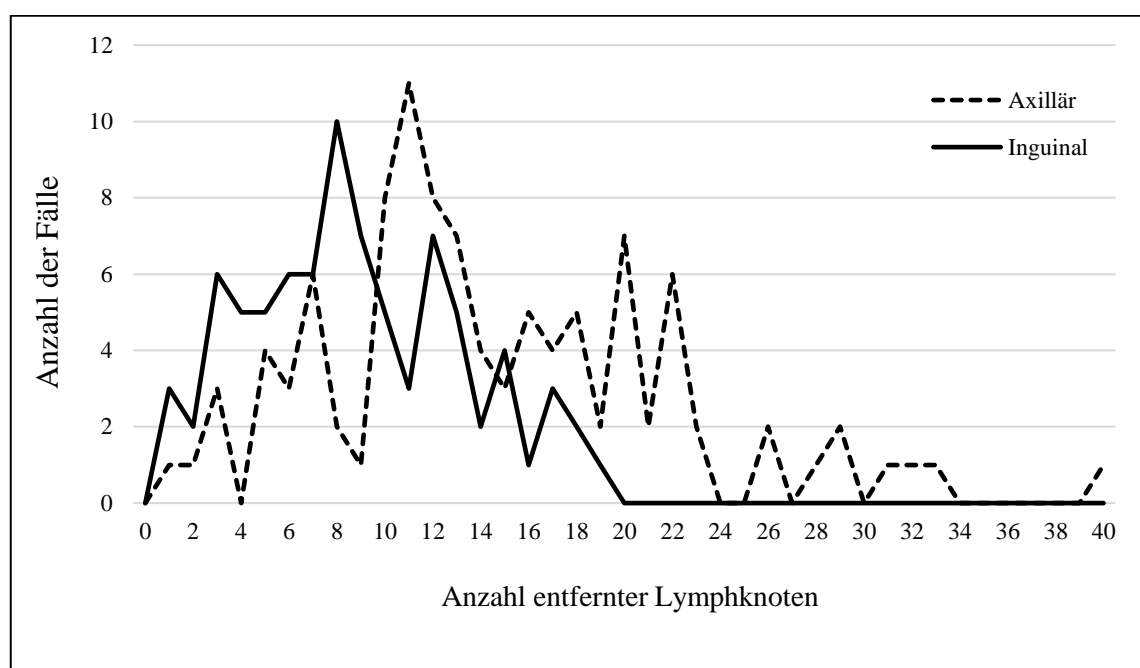


Abbildung 9: Anzahl entfernter Lymphknoten in Abhängigkeit vom Dissektionsort

Bei den Lymphadenektomien waren in 27,4 % der Fälle keine Lymphknoten positiv im Sinne einer Metastase. Bei einem gleich großen Anteil wurde ein positiver Lymphknoten entfernt. Zwei Lymphknoten wurden bei 14,2 % der Dissektionen entfernt, drei bei 5,8 %, vier und fünf jeweils bei 4,7 % der Dissektionen. In der Gruppe von sechs bis zweiunddreißig positiven Lymphknoten befanden sich 15,3 % der Patienten. In einem Fall war die Zahl der positiven Lymphknoten nicht bekannt. Im Mittel wurden 2,8 (SD 0,3) tumorpositive Lymphknoten detektiert. Im Rahmen der Axilladissektion wurden

im Durchschnitt 3,1 (SD 0,5) und bei der ilioinguinalen Dissektion 2,4 (SD 0,4) tumorpositive Lymphknoten entnommen.

Bei 128 Patienten waren präoperativ bereits Lymphknoten palpabel vergrößert, bei 34 Patienten waren sie nicht vergrößert, von 28 Patienten lagen keine Angaben vor.

Nach der Betrachtung der histologischen Ergebnisse zeigte sich, dass bei 19 Patienten mit palpabel vergrößerten Lymphknoten keine Tumorzellen nachgewiesen werden konnten. Wurde ein tumorpositiver Lymphknoten detektiert, war bei acht Patienten keine Vergrößerung tastbar. Bei zwei histologisch positiven Lymphknoten war dies bei fünf Patienten der Fall. Wenn bereits drei oder vier Lymphknoten befallen waren, war lediglich bei je einem Patienten keine Vergrößerung tastbar. Ab fünf tumorbefallenen Lymphknoten konnte immer auch eine Vergrößerung dieser palpiert werden.

Daraus ergaben sich für das Palpieren von Lymphknoten eine Sensitivität von 87,9 %, eine Spezifität von 48,4 %, ein positiv prädiktiver Wert von 85,1 % und ein negativer prädiktiver Wert von 54,4%.

Während der Lymphadenektomie wurde in 23 Fällen das LigaSure®-Gerät angewandt, zehn Mal bei der Axilladissektion und 13 Mal bei der ilioinguinalen Dissektion. In 70 Fällen konnte nicht ermittelt werden, ob ein LigaSure®-Gerät eingesetzt wurde.

Die Operationsdauer betrug im Mittel 1:57 Stunden (SD 0:40 h), die kürzeste Operation dauerte 0:41 h, die Längste 4:10 h.

Die Einlage von Drainagen unterteilte sich wie folgt: Eine Drainageeinlage erfolgte bei 50 Patienten, 134 Patienten erhielten zwei Drainagen und sechs Patienten wurden drei Drainagen eingelegt. Der Durchschnitt lag bei 1,8 Drainagen. Nur auf Redondrainagen wurde bei 174 Patienten zurückgegriffen, in 15 Fällen lag eine Kombination aus Redon- und Robinsondrainage vor. Lediglich bei einem Patienten wurde ausschließlich eine Robinsondrainage eingelegt.

Im postoperativen Verlauf wurde ein Fistelbeutel bei vier Patienten benötigt, ein VAC-Verband wurde bei keinem Patienten angelegt.

4.2 Ergebnisanalyse

Die verschiedenen Ausprägungen der lymphatischen Komplikationen traten unterschiedlich häufig auf. So fand man eine Lymphfistel bei 50 Patienten, was 79,4 % aller Patienten mit lymphatischen Komplikationen entspricht. Lymphödem (20; 31,7 %), Lymphozele (9; 14,3 %) und das Lymphserom (5; 7,9 %) traten hingegen seltener auf. Insgesamt zeigte sich bei 63 (33,2 %) Patienten mindestens eine lymphatische Komplikation.

Werden die nicht-lymphatischen Komplikationen betrachtet, führte in der Häufigkeit bei den direkten Komplikationen die Wundinfektion (19; 10,0 %), gefolgt von Hämatomen (7; 3,6 %) und Parästhesien (6; 3,2 %). Insgesamt zeigte sich bei 30 (15,8 %) Patienten mindestens eine direkte Komplikation. Eine überdurchschnittliche Liegezeit im Krankenhaus konnte in 32 (16,8 %) Fällen ermittelt werden.

Die folgende Abbildung zeigt eine Zusammenschau der Häufigkeiten der Komplikationen, aufgeteilt nach den Operationsgebieten Axilla und Leiste.

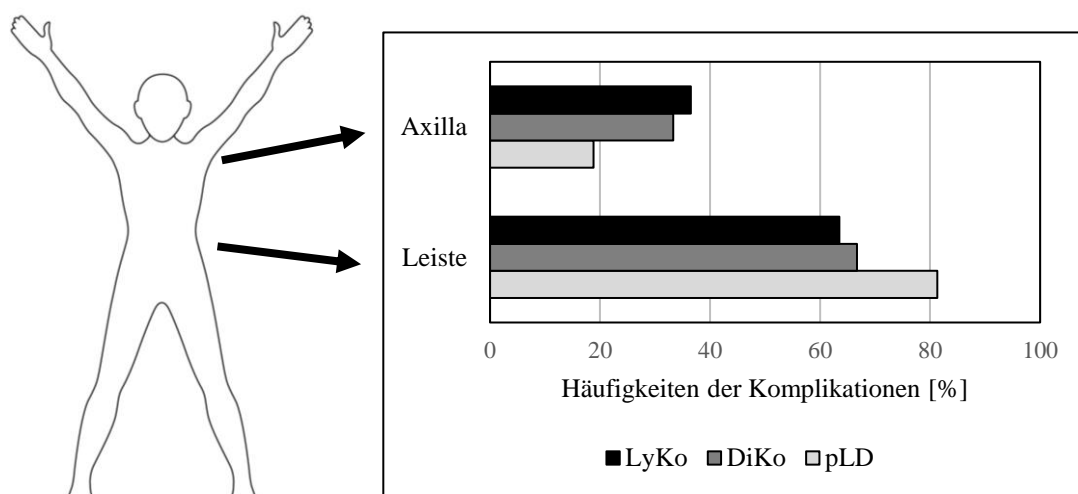


Abbildung 10: Häufigkeiten der Komplikationen

Die Ergebnisanalyse der Komplikationen erfolgte nach der Aufteilung in LyKo, DiKo und pLD. Jede der drei Gruppen wurde jeweils auf die Basismerkmale, die Spezifizierung des Dissektats, die Daten, die im Zusammenhang mit der Operation stehen und dem postoperativen Verlauf hin untersucht. Hier werden bei nominalen Parametern die Gesamtzahl und die Anzahl in den jeweiligen Gruppen angegeben. Bei metrischen Parametern werden die Gesamtzahlen der Gruppen, sowie deren Durchschnitt mit der

jeweiligen SD angegeben. Die Werte der multivariaten Analyse der Komplikationen werden für die in eckigen Klammern angegebene Subgruppe angegeben, bzw. in Bezug auf die gegebenenfalls vorhandene Referenzgruppe. Bei fehlenden Werten beziehen sich die Prozentangaben der Komplikationen auf die Zahl der vorhandenen Werte in der untersuchten Variable.

4.2.1 Lymphatische Komplikationen

Bezogen auf die Basismerkmale unterschied sich die Gruppe der Patienten mit LyKo nach einer Lymphknotendisektion nicht von der Gruppe ohne LyKo. Der Anteil der Männer war sowohl in der Gruppe der LyKo, als auch in der Gruppe ohne LyKo vergleichbar groß (LyKo 58,7 % vs. keine LyKo 64,6 %; $p = 0,434$). Ebenso waren das Alter ($58,8 \pm 16,4$ vs. $56,5 \pm 13,9$; $p = 0,200$) und der BMI ($27,6 \pm 5,3$ vs. $26,9 \pm 5,1$; $p = 0,347$) nicht signifikant unterschiedlich. Klassische Risikofaktoren für die Wundheilungsstörung wie Nikotinabusus (22,2 % vs. 30,7 %; $p = 0,219$); Diabetes mellitus (8,1 % vs. 8,7 %; $p = 0,890$) oder pAVK (14,3 % vs. 10,4 %; $p = 0,434$) zeigten in Bezug auf das Auftreten von LyKo keine signifikanten Unterschiede. Ebenso fanden sich bei den Laborparametern keine signifikanten Unterschiede, wobei Patienten mit LyKo tendenziell eine geringere Anzahl an Leukozyten pro Nanoliter aufwiesen ($7,1 \pm 2,0$ vs. $7,8 \pm 2,2$; $p = 0,064$).

	n (gesamt)	% aller Patienten	n (LyKo)	% aller Patienten mit LyKo	n (keine LyKo)	% aller Patienten ohne LyKo	p- Wert
männlich	119	62,6 %	37	58,7 %	82	64,6 %	0,434
Nikotinabusus	53	27,9 %	14	22,2 %	39	30,7 %	0,219
Diabetes mellitus	16	8,4 %	5	8,1 %	11	8,7 %	0,890
pAVK	22	11,7 %	9	14,3 %	13	10,4 %	0,434

Tabelle 8: Dichotome Basismerkmale der lymphatischen Komplikationen

	n (gesamt)	gesamt: $\bar{x} \pm SD$	n (LyKo)	LyKo: $\bar{x} \pm SD$	n (keine LyKo)	keine LyKo: $\bar{x} \pm SD$	p-Wert
Alter [a]	190 (100 %)	57,2 ± 14,8	63	58,8 ± 16,4	127	56,5 ± 13,9	0,200
BMI [kg/m²]	188 (98,9 %)	27,14 ± 5,2	62	27,6 ± 5,3	126	26,9 ± 5,1	0,347
Leukozyten [nl]	147 (77,4 %)	7,6 ± 2,2	51	7,1 ± 2,0	96	7,8 ± 2,2	0,064
Hämoglobin [g/dl]	146 (76,8 %)	14,3 ± 1,4	50	14,4 ± 1,5	96	14,2 ± 1,3	0,452
Thrombozyten[nl]	146 (76,8 %)	266,1 ± 68,4	50	255,3 ± 64,9	96	271,8 ± 69,8	0,192
LDH [mg/dl]	36 (18,9 %)	197,7 ± 38,5	14	212,8 ± 35,3	22	188,1 ± 38,2	0,057

Tabelle 9: Metrische Basismerkmale der lymphatischen Komplikationen

Die Anzahl positiver LK ($3,3 \pm 5,4$ vs. $2,5 \pm 3,3$; $p = 0,796$) und der Anteil dieser positiven LK an allen entnommenen LK, die einem Patienten entnommen wurden, war vergleichbar ($22,9 \% \pm 2,8 \%$ vs. $30,1 \% \pm 6,7 \%$; $p = 0,659$). Signifikant unterschied sich das Auftreten von lymphatischen Komplikationen zwischen den OP-Gebieten: Patienten mit dem Dissektionsort Axilla ($36,5 \%$ vs. $64,6 \%$; $p < 0,0001$) hatten überwiegend keine LyKo, während Patienten mit einer Lymphknotendisektion im ilioinguinalen Bereich mehrheitlich eine LyKo erlitten ($63,5 \%$ vs. $35,4 \%$; $p < 0,0001$).

	n (gesamt)	% aller Patienten	n (LyKo)	% aller Patienten mit LyKo	n (keine LyKo)	% aller Patienten ohne LyKo	p-Wert
Dissektionsort Axilla	105	55,3 %	23	36,5 %	82	64,6 %	<0,0001
Dissektionsort Leiste	85	44,7 %	40	63,5 %	45	35,4 %	<0,0001

Tabelle 10: Dissektionsorte bei resultierenden lymphatischen Komplikationen

	n (gesamt)	gesamt: $\bar{x} \pm SD$	n (LyKo)	LyKo: $\bar{x} \pm SD$	n (keine LyKo)	keine LyKo: $\bar{x} \pm SD$	p- Wert
Anzahl positiver LK	189 (99,5 %)	$2,8 \pm 4,1$	63	$3,3 \pm 5,4$	126	$2,5 \pm 3,3$	0,796
Anteil tumorpositiver LK [%]	188 (98,9 %)	$27,7 \pm 5,7$	63	$22,9 \pm 2,8$	125	$30,1 \pm 6,7$	0,659

Tabelle 11: Histologische Ergebnisse der Lymphknoten bei resultierenden lymphatischen Komplikationen

Wie in Abbildung 11 dargestellt, lag die Anzahl der in der Lymphadenektomie entfernten LK bei den Patienten mit LyKo signifikant höher ($13,5 \pm 6,6$ vs. $11,3 \pm 6,9$; $p = 0,025$). Hingegen unterschied sich die Gesamtdauer der Operation in beiden Gruppen nicht ($1:57 \text{ h} \pm 0:40$ vs. $1:57 \text{ h} \pm 0:40$; $p = 0,919$). Ebenso unterschied sich die Zahl der intraoperativ eingelegten Drainagen nicht ($1,8 \pm 0,48$ vs. $1,7 \pm 0,49$; $p = 0,158$). Neben der Einlage einer Robinsondrainage (14,3 % vs. 5,5 %; $p = 0,040$), alleine oder in Kombination mit Redon-Drainagen, zeigte ein erhöhter Anteil an Patienten mit intraoperativem Einsatz eines LigaSure®-Gerätes (33,3 % vs. 12,3 %; $p = 0,006$) einen signifikanten Unterschied im Auftreten von LyKo.

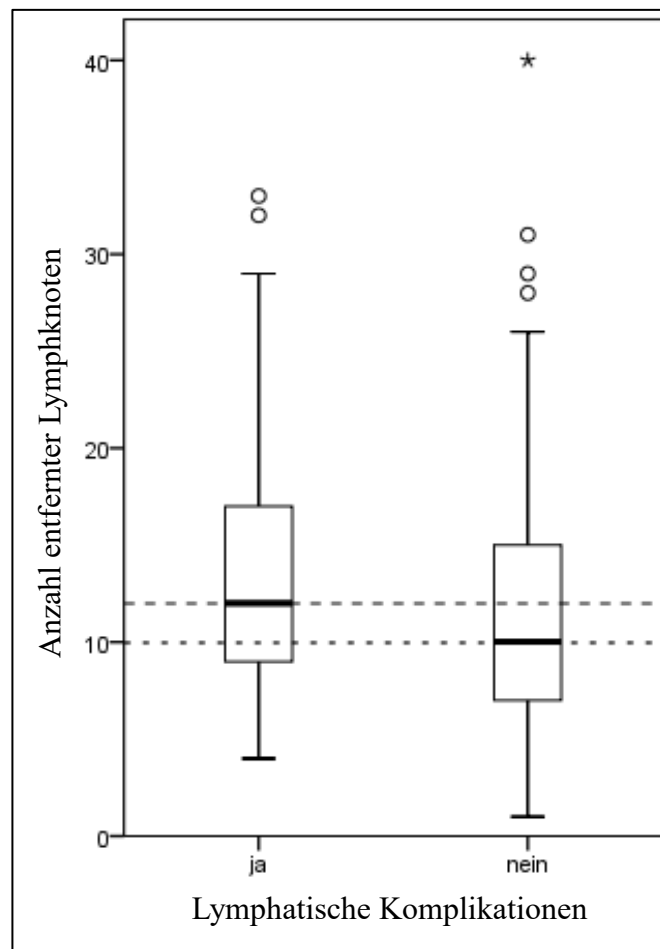


Abbildung 11: Auftreten von lymphatischen Komplikationen

	n (gesamt)	% aller Patienten	n (LyKo)	% aller Patienten mit LyKo	n (keine LyKo)	% aller Patienten ohne LyKo	p- Wert
LigaSure®	23	19,2 %	13	33,3 %	10	12,3 %	0,006
Einlage Robinsondrainage	16	8,4 %	9	14,3 %	7	5,5 %	0,040

Tabelle 12: Dichotome OP-assoziierte Daten bei lymphatischen Komplikationen

	n (gesamt)	gesamt: Ø ± SD	n (LyKo)	LyKo: Ø ± SD	n (keine LyKo)	keine LyKo: Ø ± SD	p- Wert
Anzahl entfernter LK	187 (98,4 %)	12,0 ± 6,8	62	13,5 ± 6,6	125	11,3 ± 6,9	0,025
OP-Dauer [h]	190 (100 %)	1:57 ± 0:40	63	1:57 ± 0:40	127	1:57 ± 0:40	0,919
Drainageanzahl	190 (100 %)	1,77 ± 0,49	63	1,8 ± 0,48	127	1,7 ± 0,49	0,158

Tabelle 13: Metrische OP-assoziierte Daten bei lymphatischen Komplikationen

Bei der Betrachtung der postoperativen Drainagen zeigte sich durchweg ein hochsignifikant häufigeres Auftreten von LyKo bei einer Drainagefördermenge von mehr als 100 ml an Tag 3, 7 und 14 (76,2 % vs. 48,0 %; 50,0 % vs. 9,8 %; 26,1 % vs. 0,9 %; jeweils $p < 0,0001$) und noch einliegender Drainage an Tag 7 (87,3 % vs. 52,8 %; $p < 0,0001$).

	n (gesamt)	% aller Patienten	n (LyKo)	% aller Patienten mit LyKo	n (keine LyKo)	% aller Patienten ohne LyKo	p-Wert
Gesamtfördermenge Tag 3 > 100 ml	109	57,4 %	48	76,2 %	61	48,0 %	<0,0001
Gesamtfördermenge Tag 7 > 100 ml	43	23,2 %	31	50,0 %	12	9,8 %	<0,0001
Gesamtfördermenge Tag 14 > 100 ml	13	8,1 %	12	26,1 %	1	0,9 %	<0,0001
Einliegende Drainage Tag 7	122	64,2 %	55	87,3 %	67	52,8 %	<0,0001

Tabelle 14: Drainagen und deren Fördermengen bei lymphatischen Komplikationen

Wie in Abbildung 12 dargestellt, unterschieden sich auch die Mittelwerte der geförderten Mengen der Drainagen zwischen den beiden Gruppen signifikant, wobei die Patienten mit LyKo an Tag 3, 7 und 14 höhere Werte aufzeigten ($185,5 \pm 117,0$ vs. $132,0 \pm 112,0$, $p = 0,001$; $142,3 \pm 137,4$ vs. $37,8 \pm 51,2$, $p < 0,0001$; $79,0 \pm 99,3$ vs. $6,8 \pm 31,5$,

$p < 0,0001$). Die Mittelwerte bei Patienten mit LyKo waren an Tag 7 und 14 sogar höher, als bei Patienten ohne LyKo am vorherigen Erfassungstag.

	n (gesamt)	gesamt: $\bar{x} \pm SD$	n (LyKo)	LyKo: $\bar{x} \pm SD$	n (keine LyKo)	keine LyKo: $\bar{x} \pm SD$	p-Wert
Mittelwert der Drainagefördermenge Tag 3	190 (100 %)	149,7 \pm 116,1	63	185,5 \pm 117,0	127	132,0 \pm 112,0	0,001
Mittelwert der Drainagefördermenge Tag 7	185 (97,4 %)	72,8 \pm 102,2	62	142,3 \pm 137,4	123	37,8 \pm 51,2	<0,0001
Mittelwert der Drainagefördermenge Tag 14	160 (84,2 %)	27,6 \pm 67,6	46	79,0 \pm 99,3	114	6,8 \pm 31,5	<0,0001

Tabelle 15: Mittelwerte der Drainagefördermenge bei lymphatischen Komplikationen

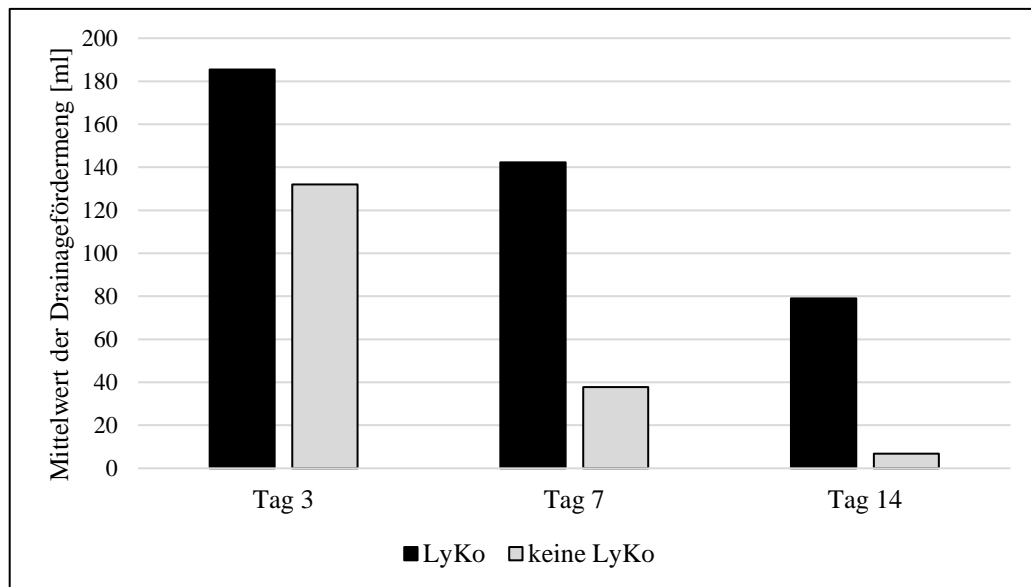


Abbildung 12: Mittelwerte der Drainagefördermenge bei lymphatischen Komplikationen

Bei der multivariaten Analyse der Basismerkmale zeigte sich in Bezug auf das Risiko einer LyKo in der Gruppe der über 58-Jährigen eine Odds Ratio von 1,09 (CI 0,54-2,19) und ein Regressionskoeffizient (fortan mit B abgekürzt) von 0,08 (\pm 0,36), $p = 0,814$. Bei einem BMI von mindestens 25 kg/m² lag die OR bei 1,67 (CI 0,80-3,52) mit B von 0,51 (\pm 0,38), $p = 0,175$. Eine vorliegende pAVK wies eine OR von 1,74 (CI 0,63-4,78) mit einem B von 0,55 (\pm 0,52); $p = 0,285$ auf. Hierbei zeigten sich jedoch keine signifikanten Risikoerhöhungen, $p \geq 0,175$. Eine nicht signifikante Risikominderung wurde beim weiblichen Geschlecht (OR 0,86; CI 0,42-1,78; B - 0,15 \pm 0,37; $p = 0,684$), einem vorhandenen Nikotinabusus (OR 0,66; CI 0,30-1,46; B - 0,42 \pm 0,41; $p = 0,304$) und vorhandenem Diabetes mellitus Typ II (OR 0,97; CI 0,29-3,27; B - 0,03 \pm 0,62; $p = 0,966$)

beobachtet. Eine statistisch hochsignifikante Steigerung des Risikos um das 4,03-Fache für LyKo bestand bei der ilioinguinalen LAD im Vergleich zur axillären LAD (CI 1,95-8,36; B $1,39 \pm 0,37$; $p < 0,0001$). Mit einem Regressionskoeffizienten von 1,39 wurde dem Parameter Operationsgebiet in der Berechnung der größte Einfluss auf das Vorhandensein von LyKo zugewiesen.

	Regressionskoeffizient B	SF	OR	95% CI	p-Wert
Alter [> 58 Jahre]	0,08	0,36	1,09	0,54-2,19	0,814
Geschlecht [weiblich]	- 0,15	0,37	0,86	0,42-1,78	0,684
Nikotinabusus [positiv]	- 0,42	0,41	0,66	0,30-1,46	0,304
BMI [$\geq 25 \text{ kg/m}^2$], gruppiert	0,51	0,38	1,67	0,80-3,52	0,175
Diabetes mellitus [positiv]	- 0,03	0,62	0,97	0,29-3,27	0,966
pAVK [positiv]	0,55	0,52	1,74	0,63-4,78	0,285
OP-Gebiet [Leiste]	1,39	0,37	4,03	1,95-8,36	<0,0001

Tabelle 16: Multivariate Analyse der Basismerkmale und des OP-Gebietes bei lymphatischen Komplikationen

Bei der Analyse mit den Einflussfaktoren OP-Gebiet und Anzahl der entnommenen LK zeigte sich beim ilioinguinalen OP-Gebiet ein 10,44-fach erhöhtes Risiko für eine LyKo (CI 4,22-25,81) mit einem B von 2,35 ($\pm 0,46$), $p < 0,0001$. Ebenso stieg das Risiko für eine LyKo mit der Anzahl der entnommenen LK bei 11-20 entnommenen LK um das 4,91-Fache (CI 2,05-11,78) und bei über 20 entnommenen LK um das 17,04-Fache (CI 4,54-64,01) im Vergleich zur Referenzgruppe mit 10 oder weniger entnommenen LK. Der Regressionskoeffizient lag hier bei 1,59 ($\pm 0,45$), bzw. 2,84 ($\pm 0,68$); $p < 0,0001$, wobei der Parameter > 20 entnommene LK hier den größten Einfluss in den Berechnungen hatte. Diese Werte werden in Abbildung 13 dargestellt.

	Regressionskoeffizient B	SF	OR	95% CI	p- Wert
OP-Gebiet [Leiste]	2,35	0,46	10,44	4,2-25,81	<0,0001
≤ 10 entnommene LK	Referenzgruppe				
11-20 entnommene LK	1,59	0,45	4,92	2,05-11,78	<0,0001
> 20 entnommene LK	2,84	0,68	17,04	4,54-64,01	<0,0001

Tabelle 17: Multivariate Analyse des OP-Gebietes und der Anzahl entnommener Lymphknoten bei lymphatischen Komplikationen

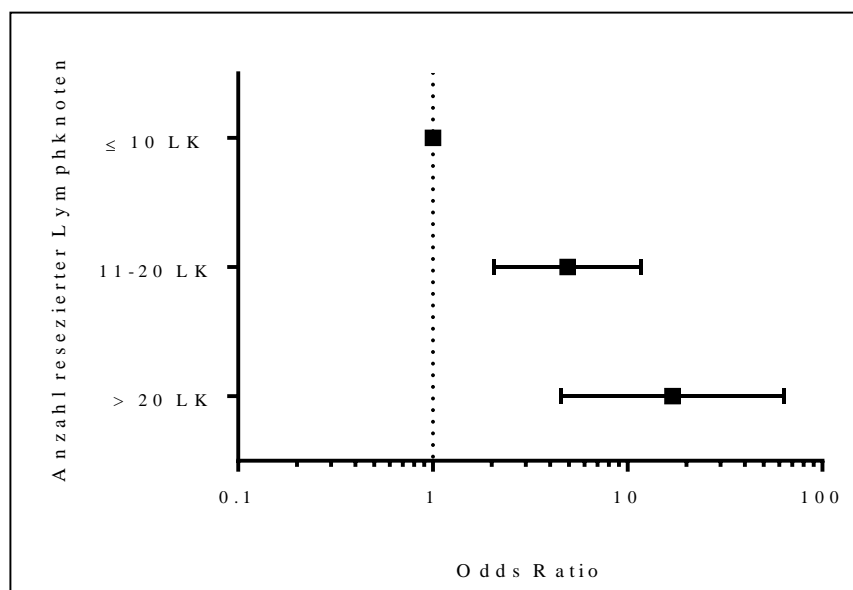


Abbildung 13: Forest Plot zur multivariaten Analyse der Anzahl der resezierten Lymphknoten

Bei der Betrachtung der multivariaten Analyse der Gesamtfördermengen der Drainagen zeigte sich, dass es bei einer Gesamtfördermenge von über 100 ml der Drainagen an Tag 3, 7 und 14 postoperativ zu einem erhöhten Risiko für LyKo kam. Dieses Risiko stieg mit Verlängerung der Dauer hoher Sekretion vom 2,25-Fachen am dritten Tag (CI 0,94-5,39; B $0,81 \pm 0,45$; $p = 0,069$), über das 6,27-Fache am siebten postoperativen Tag (CI 2,25-17,44; B $1,84 \pm 0,52$; $p < 0,0001$), auf ein 14,46-Faches Risiko bei erhöhter Sekretion an Tag 14 (CI 1,56-134,08; B $2,67 \pm 1,14$; $p = 0,019$). In dieser multivariaten Analyse hatte die Gesamtfördermenge an Tag 14 den größten Einfluss auf das Vorhandensein einer LyKo.

	Regressionskoeffizient B	SF	OR	95% CI	p-Wert
Gesamtfördermenge Tag 3 > 100 ml [positiv]	0,81	0,45	2,25	0,94-5,39	0,069
Gesamtfördermenge Tag 7 > 100 ml [positiv]	1,84	0,52	6,27	2,25-17,44	<0,0001
Gesamtfördermenge Tag 14 > 100 ml [positiv]	2,67	1,14	14,46	1,56-134,08	0,019

Tabelle 18: Multivariate Analyse der Drainagesamtfördermenge bei lymphatischen Komplikationen

4.2.2 Nicht-lymphatische Komplikationen - direkte Komplikationen

Bei der Analyse der Einflussparameter der direkten Komplikationen wie Wundinfektion, Hämatom und Parästhesien zeigte sich bei den Basismerkmalen lediglich ein signifikant niedrigerer Männeranteil bei der Gruppe mit DiKo (DiKo 46,7 % vs. keine DiKo 65,6 %; $p = 0,049$). Das Alter ($59,6 \pm 15,7$ vs. $56,8 \pm 14,6$; $p = 0,327$), der BMI ($28,7 \pm 6,6$ vs. $26,8 \pm 4,8$; $p = 0,121$), sowie die klassischen Risikofaktoren Nikotinabusus (26,7 % vs. 28,1 %; $p = 0,870$), Diabetes mellitus (6,9 % vs. 8,8 %; $p = 0,741$) und die pAVK (10,0 % vs. 12,0 %; $p = 0,752$) waren in dieser Studienpopulation nicht mit einem erhöhten Auftreten von DiKo assoziiert. Auch die Laborwerte zeigten keine Unterschiede auf ($p \geq 0,101$).

	n (gesamt)	% aller Patienten	n (DiKo)	% aller Patienten mit DiKo	n (keine DiKo)	% aller Patienten ohne DiKo	p- Wert
männlich	119	62,9 %	14	46,7 %	105	65,6 %	0,049
Nikotinabusus	53	27,9 %	8	26,7 %	45	28,1 %	0,870
Diabetes mellitus	16	8,4 %	2	6,9%	14	8,8 %	0,741
pAVK	22	11,7 %	3	10,0 %	19	12,0 %	0,752

Tabelle 19: Dichotome Basismerkmale der direkten Komplikationen

	n (gesamt)	gesamt: Ø ± SD	n (DiKo)	DiKo: Ø ± SD	n (keine DiKo)	keine DiKo: Ø ± SD	p- Wert
Alter [a]	190 (100 %)	57,2 ± 14,8	30	59,6 ± 15,7	160	56,8 ± 14,6	0,327
BMI [kg/m²]	188 (98,9 %)	27,14 ± 5,2	30	28,7 ± 6,6	158	26,8 ± 4,8	0,121
Leukozyten [nl]	147 (77,4 %)	7,6 ± 2,2	25	8,0 ± 2,9	122	7,5 ± 2,0	0,546
Hämoglobin [g/dl]	146 (76,8 %)	14,3 ± 1,4	25	14,1 ± 1,4	121	14,3 ± 1,4	0,494
Thrombozyten [nl]	146 (76,8 %)	266,1 ± 68,4	25	281,9 ± 79,1	121	262,9 ± 65,9	0,316
LDH [mg/dl]	36 (18,9 %)	197,7 ± 38,5	8	219,8 ± 40,1	28	191,4 ± 36,4	0,101

Tabelle 20: Metrische Basismerkmale der direkten Komplikationen

Auch hier unterschied sich das Auftreten von Komplikationen, diesmal DiKo, zwischen den OP-Gebieten: Patienten mit dem Dissektionsort Axilla (33,3 % vs. 59,4 %; $p = 0,008$) erlitten überwiegend keine DiKo, während Patienten mit einer Lymphknotendisektion im ilioinguinalen Bereich mehrheitlich eine DiKo ausbildeten (66,7 % vs. 40,6 %; $p = 0,008$). Keinen Unterschied in Bezug auf das Auftreten von DiKo fand man hingegen bei der Anzahl der positiven LK ($4,21 \pm 6,9$ vs. $2,54 \pm 3,3$; $p = 0,473$) und dem Anteil dieser an allen entnommenen LK ($27,0 \% \pm 3,1 \%$ vs. $27,9 \% \pm 6,0 \%$; $p = 0,802$).

	n (gesamt)	% aller Patienten	n (DiKo)	% aller Patienten mit DiKo	n (keine DiKo)	% aller Patienten ohne DiKo	p- Wert
Dissektionsort Axilla	105	55,3 %	10	33,3 %	95	59,4 %	0,008
Dissektionsort Leiste	85	44,7 %	20	66,7 %	65	40,6 %	0,008

Tabelle 21: Dissektionsorte bei resultierenden direkten Komplikationen

	n (gesamt)	gesamt: Ø ± SD	n (DiKo)	DiKo: Ø ± SD	n (keine DiKo)	keine DiKo: Ø ± SD	p- Wert
Anzahl positiver LK	189 (99,5 %)	2,8 ± 4,1	29	4,21 ± 6,9	160	2,54 ± 3,3	0,473
Anteil tumorpositiver LK [%]	188 (98,9 %)	27,7 ± 5,7	29	27,0 ± 3,1	159	27,9 ± 6,0	0,802

Tabelle 22: Histologische Ergebnisse der Lymphknoten bei resultierenden direkten Komplikationen

Die Anzahl der entfernten LK ($13,0 \pm 6,9$ vs. $11,9 \pm 6,8$; $p = 0,542$) zeigte in dieser Patientenpopulation ebenso wenig einen Unterschied bezüglich des Auftretens von DiKo, wie der Einsatz eines LigaSure®-Gerätes (27,8 % vs. 17,6 %; $p = 0,314$), der Drainageanzahl ($1,9 \pm 0,5$ vs. $1,7 \pm 0,5$; $p = 0,148$) oder der Tatsache, dass von diesen Drainagen mindestens eine Robinsondrainage (13,3 % vs. 7,5 %; $p = 0,291$) war. Die Patienten, bei welchen es im Verlauf zu einer DiKo kam, wurden signifikant länger operiert als Patienten ohne DiKo ($2:23 \text{ h} \pm 0:49$ vs. $1:52 \text{ h} \pm 0:36$; $p = 0,001$).

	n (gesamt)	% aller Patienten	n (DiKo)	% aller Patienten mit DiKo	n (keine DiKo)	% aller Patienten ohne DiKo	p- Wert
LigaSure®	23	19,2 %	5	27,8 %	18	17,6 %	0,314
Einlage Robinsondrainage	16	8,4 %	4	13,3 %	12	7,5 %	0,291

Tabelle 23: Dichotome OP-assoziierte Daten bei direkten Komplikationen

	n (gesamt)	gesamt: $\bar{x} \pm \text{SD}$	n (DiKo)	DiKo: $\bar{x} \pm \text{SD}$	n (keine DiKo)	keine DiKo: $\bar{x} \pm \text{SD}$	p- Wert
Anzahl entfernter LK	187 (98,4 %)	$12,0 \pm 6,8$	29	$13,0 \pm 6,9$	158	$11,9 \pm 6,8$	0,542
OP-Dauer [h]	190 (100 %)	$1:57 \pm 0:40$	30	$2:23 \pm 0:49$	160	$1:52 \pm 0:36$	0,001
Drainageanzahl	190 (100 %)	$1,8 \pm 0,5$	30	$1,9 \pm 0,5$	160	$1,7 \pm 0,5$	0,148

Tabelle 24: Metrische OP-assoziierte Daten bei direkten Komplikationen

Der Anteil der Patienten mit einer Gesamtfördermenge der Drainagen von mehr als 100 ml an Tag 3 (66,7 % vs. 55,6 %; $p = 0,263$) und Tag 14 (4,2 % vs. 8,8 %; $p = 0,443$) zeigte keine Unterschiede im Auftreten von DiKo. Das Gleiche war bei den Patienten zu beobachten, die an Tag 7 noch eine Drainage einliegen hatten (76,7 % vs. 61,9 %; $p = 0,121$). Patienten, die an Tag 7 eine Gesamtfördermenge von mehr als 100 ml aufwiesen, erlitten signifikant häufiger eine DiKo (40,0 % vs. 20,0 %; $p = 0,018$).

	n (gesamt)	% aller Patienten	n (DiKo)	% aller Patienten mit DiKo	n (keine DiKo)	% aller Patienten ohne DiKo	p- Wert
Gesamtfördermenge Tag 3 > 100 ml	109	57,4 %	20	66,7 %	89	55,6 %	0,263
Gesamtfördermenge Tag 7 > 100 ml	43	23,2 %	12	40,0 %	31	20,0 %	0,018
Gesamtfördermenge Tag 14 > 100 ml	13	8,1 %	1	4,2 %	12	8,8 %	0,443
Einliegende Drainage Tag 7	122	64,2 %	23	76,7 %	99	61,9 %	0,121

Tabelle 25: Drainagen und deren Fördermengen bei direkten Komplikationen

Abbildung 14 zeigt, die Mittelwerte der Drainagefördermenge bei Patienten mit DiKo an Tag 3, 7 und 14. Signifikant höher waren sie bei Patienten mit DiKo an Tag 7 und 14 ($175,7 \pm 108,4$ vs. $144,8 \pm 172,2$, $p = 0,087$; $103,7 \pm 100,6$ vs. $66,8 \pm 101,7$, $p = 0,024$; $41,7 \pm 66,9$ vs. $25,1 \pm 67,7$, $p = 0,013$).

	n (gesamt)	gesamt: $\bar{x} \pm SD$	n (DiKo)	DiKo: $\bar{x} \pm SD$	n (keine DiKo)	keine DiKo: $\bar{x} \pm SD$	p- Wert
Mittelwert der Drainagefördermenge Tag 3	190 (100 %)	$149,7 \pm 116,1$	30	$175,7 \pm 108,4$	160	$144,8 \pm 172,2$	0,087
Mittelwert der Drainagefördermenge Tag 7	185 (97,4 %)	$72,8 \pm 102,2$	30	$103,7 \pm 100,6$	155	$66,8 \pm 101,7$	0,024
Mittelwert der Drainagefördermenge Tag 14	160 (84,2 %)	$27,6 \pm 67,6$	24	$41,7 \pm 66,9$	136	$25,1 \pm 67,7$	0,013

Tabelle 26: Mittelwerte der Drainagefördermenge bei direkten Komplikationen

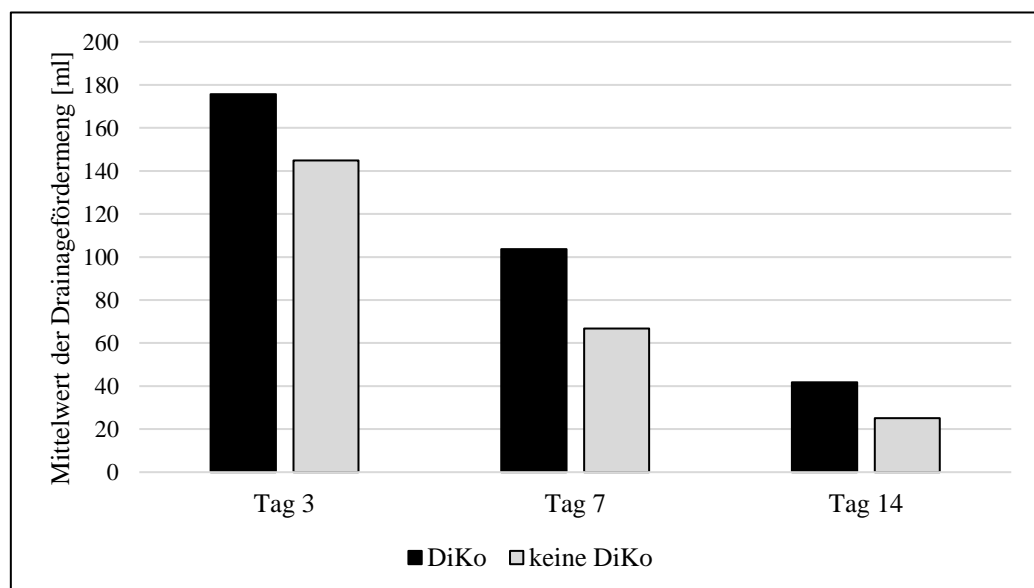


Abbildung 14: Mittelwerte der Drainagefördermenge bei direkten Komplikationen

Bei der multivariaten Analyse der Basismerkmale zeigte sich in Bezug auf das Risiko einer DiKo in der Gruppe der Frauen eine OR von 1,77 (CI 0,73-4,32) und B von 0,57 ($\pm 0,46$), $p = 0,207$. Bei einem BMI von mindestens 25 kg/m² lag die OR bei 2,37 (CI 0,86-6,50) mit ein B von 0,86 ($\pm 0,52$), $p = 0,094$. Eine vorliegende pAVK wies eine OR von 1,06 (CI 0,26-4,27) mit einem B von 0,06 ($\pm 0,71$); $p = 0,934$. Hierbei zeigten sich jedoch keine signifikanten Risikoerhöhungen, $p \geq 0,207$. Eine nicht signifikante Risikominderung wurde in der Gruppe der über 58-Jährigen (OR 1,00; CI 0,41-2,46; B - 0,001 $\pm 0,46$; $p = 0,998$), bei einem vorhandenen Nikotinabusus (OR 0,89; CI 0,33-2,43; B - 0,12 $\pm 0,51$; $p = 0,821$) und vorhandenem Diabetes mellitus Typ II (OR 0,83; CI 0,16-4,38; B - 0,19 $\pm 0,85$; $p = 0,821$) beobachtet. Eine statistisch signifikante Steigerung des Risikos um das 3,11-Fache für DiKo bestand bei der ilioinguinalen LAD im Vergleich zur axillären LAD (CI 1,23-7,90; B 1,14 $\pm 0,48$; $p = 0,017$). Auch bei den DiKo hatte das Operationsgebiet den relevantesten Einfluss in der Analyse.

	Regressionskoeffizient B	SF	OR	95% CI	p-Wert
Alter [> 58 Jahre]	- 0,001	0,46	1,00	0,41-2,46	0,998
Geschlecht [weiblich]	0,57	0,46	1,77	0,73-4,32	0,207
Nikotinabusus [positiv]	- 0,12	0,51	0,89	0,33-2,43	0,821
BMI [≥ 25 kg/m ²], gruppiert	0,86	0,52	2,37	0,86-6,50	0,094
Diabetes mellitus [positiv]	- 0,19	0,85	0,83	0,16-4,38	0,821
pAVK [positiv]	0,06	0,71	1,06	0,26-4,27	0,934
OP-Gebiet [Leiste]	1,14	0,48	3,11	1,23-7,90	0,017

Tabelle 27: Multivariate Analyse der Basismerkmale und des OP-Gebietes bei direkten Komplikationen

Bei der Analyse mit den Einflussfaktoren OP-Gebiet und Anzahl der entnommenen LK zeigte sich beim ilioinguinalen OP-Gebiet ein 4,09-fach erhöhtes Risiko für DiKo (CI 1,47-11,37) mit dem höchsten B dieser Analyse von 1,41 ($\pm 0,52$), $p = 0,007$. Nicht signifikant stieg das Risiko für eine DiKo mit der Anzahl der entnommenen LK bei 11-20 entnommenen LK um das 1,15-Fache (CI 0,46-2,88) und bei über 20 entnommenen LK um das 3,86-Fache (CI 0,85-17,59) im Vergleich zur Referenzgruppe mit 10 oder

weniger entnommenen LK. B lag hier bei 0,14 ($\pm 0,67$); $p = 0,765$, bzw. 1,35 ($\pm 0,77$); $p = 0,081$.

	Regressionskoeffizient B	SF	OR	95% CI	p-Wert
OP-Gebiet [Leiste]	1,41	0,52	4,09	1,47-11,37	0,007
≤ 10 entnommene LK	Referenzgruppe				
11-20 entnommene LK	0,14	0,67	1,15	0,46-2,88	0,765
> 20 entnommene LK	1,35	0,77	3,86	0,85-17,59	0,081

Tabelle 28: Multivariate Analyse des Gebietes und der Anzahl entnommener Lymphknoten bei direkten Komplikationen

Bei der Betrachtung der multivariaten Analyse der Gesamtfördermengen zeigte sich, dass es bei einer Gesamtfördermenge von über 100 ml der Drainagen an Tag 7 postoperativ zu einem 4,79-fach erhöhten Risiko für DiKo kam (CI 1,59-14,38; B 1,57 \pm 0,56; $p = 0,005$), was in der Berechnung auf Bestehen von DiKo den größten Einfluss nahm. Dieses Risiko war am dritten Tag nicht signifikant erhöht (OR 1,14; CI 0,43-3,03; B 0,13 \pm 0,50; $p = 0,792$) und schien am 14. postoperativen Tag eher zu sinken (OR 0,14; CI 0,02-1,32; B - 1,94 \pm 1,13; $p = 0,086$).

	Regressionskoeffizient B	SF	OR	95% CI	p-Wert
Gesamtfördermenge Tag 3 > 100 ml [positiv]	0,13	0,50	1,14	0,43-3,03	0,792
Gesamtfördermenge Tag 7 > 100 ml [positiv]	1,57	0,56	4,79	1,59-14,38	0,005
Gesamtfördermenge Tag 14 > 100 ml [positiv]	- 1,94	1,13	0,14	0,02-1,32	0,086

Tabelle 29: Multivariate Analyse der Drainagengesamtfördermenge bei direkten Komplikationen

4.2.3 Nicht-lymphatische Komplikationen - prolongierte Liegedauer

Die durchschnittliche Liegedauer betrug 11,9 Tage, die SD 7,0 Tage. Dementsprechend wurde eine Liegedauer ab 19 Tagen als prolongierte Liegedauer (pLd) angesehen. Eine pLd wiesen 32 Patienten der Studienpopulation auf. Männliche Patienten gehörten mehrheitlich der Gruppe mit normaler Liegedauer (nLd) an (pLd 40,6 % vs. nLd 67,1 %;

$p = 0,005$). Das Alter war in der Gruppe der Patienten mit einer pLD signifikant höher als das in der Gruppe mit normaler Liegedauer ($65,4 \pm 13,8$ vs. $55,6 \pm 14,5$; $p = 0,001$). In der Höhe des BMI ($27,3 \pm 6,6$ vs. $27,1 \pm 4,9$; $p = 0,656$), dem Anteil der Patienten mit Nikotinabusus (15,6 % vs. 30,4 %; $p = 0,090$), Diabetes mellitus (9,4 % vs. 8,3 %; $p = 0,839$) oder pAVK (9,4 % vs. 12,2 %; $p = 0,653$) unterschieden sich die Gruppen nicht. Die Anzahl der Leukozyten ($7,3 \pm 2,7$ vs. $7,6 \pm 2,0$; $p = 0,272$) und Thrombozyten ($272,1 \pm 76,2$ vs. $264,8 \pm 66,8$; $p = 0,758$) pro nl war in beiden Gruppen vergleichbar. Patienten mit pLD hatten eine signifikant geringere Konzentration an Hämoglobin im Blut ($13,6 \pm 1,4$ vs. $14,5 \pm 1,4$; $p = 0,005$) und eine signifikant Höhere an LDH ($228,6 \pm 37,9$ vs. $188,9 \pm 34,5$; $p = 0,023$).

	n (gesamt)	% aller Patienten	n (pLD)	% aller Patienten mit pLD	n (nLD)	% aller Patienten mit nLD	p- Wert
männlich	119	62,6 %	13	40,6 %	106	67,1 %	0,005
Nikotinabusus	53	27,9 %	5	15,6 %	48	30,4 %	0,090
Diabetes mellitus	16	8,4 %	3	9,4 %	13	8,3 %	0,839
pAVK	22	11,7 %	3	9,4 %	19	12,2 %	0,653

Tabelle 30: Dichotome Basismerkmale der prolongierten Liegedauer

	n (gesamt)	gesamt: $\bar{X} \pm SD$	n (pLD)	pLD: $\bar{X} \pm SD$	n (nLD)	nLD: $\bar{X} \pm SD$	p- Wert
Alter [a]	190 (100 %)	$57,2 \pm 14,8$	32	$65,4 \pm 13,8$	158	$55,6 \pm 14,5$	0,001
BMI [kg/m ²]	188 (98,9 %)	$27,14 \pm 5,2$	32	$27,3 \pm 6,6$	156	$27,1 \pm 4,9$	0,656
Leukozyten [nl]	147 (77,4 %)	$7,6 \pm 2,2$	28	$7,3 \pm 2,7$	119	$7,6 \pm 2,0$	0,272
Hämoglobin [g/dl]	146 (76,8 %)	$14,3 \pm 1,4$	27	$13,6 \pm 1,4$	119	$14,5 \pm 1,4$	0,005
Thrombozyten [nl]	146 (76,8 %)	$266,1 \pm 68,4$	27	$272,1 \pm 76,2$	119	$264,8 \pm 66,8$	0,758
LDH [mg/dl]	36 (18,9 %)	$197,7 \pm 38,5$	8	$228,6 \pm 37,9$	28	$188,9 \pm 34,5$	0,023

Tabelle 31: Metrische Basismerkmale der prolongierten Liegedauer

Des Weiteren zeigte sich ein hochsignifikant vergrößerter Anteil mit prolongierter Liegedauer in der Gruppe der Patienten mit ilioinguinaler Dissektion (81,3 % vs. nLD 37,3 %; $p < 0,0001$) im Vergleich zur Axilladissektionsgruppe (18,8 % vs. 62,7 %;

$p < 0,0001$). In Bezug auf das Auftreten einer pLd fand man hingegen keinen Unterschied bei der Anzahl der positiven LK ($2,6 \pm 3,8$ vs. $2,8 \pm 4,2$; $p = 0,779$) und dem Anteil dieser an allen entnommenen LK ($29,3 \% \pm 3,5 \%$ vs. $27,4 \% \pm 6,0 \%$; $p = 0,582$).

	n (gesamt)	% aller Patienten	n (pLD)	% aller Patienten mit pLD	n (nLD)	% aller Patienten mit nLD	p-Wert
Dissektionsort Axilla	105	55,3 %	6	18,8 %	99	62,7 %	<0,0001
Dissektionsort Leiste	85	44,7 %	26	81,3 %	59	37,3 %	<0,0001

Tabelle 32: Dissektionsorte bei resultierender prolongierter Liegedauer

	n (gesamt)	gesamt: $\bar{x} \pm SD$	n (pLD)	pLD: $\bar{x} \pm SD$	n (nLD)	nLD: $\bar{x} \pm SD$	p- Wert
Anzahl positiver LK	189 (99,5 %)	$2,8 \pm 4,1$	32	$2,6 \pm 3,8$	157	$2,8 \pm 4,2$	0,779
Anteil tumorpositiver LK [%]	188 (98,9 %)	$27,7 \pm 5,7$	32	$29,3 \pm 3,5$	156	$27,4 \pm 6,0$	0,582

Tabelle 33: Histologische Ergebnisse der Lymphknoten bei resultierender prolongierter Liegedauer

Die Anzahl entfernter LK variierte nicht signifikant zwischen den Gruppen mit pLd und nLd ($10,5 \pm 5,0$ vs. $12,34 \pm 7,1$ $p = 0,315$). Auch bezüglich der Operationsdauer ($2:04 \text{ h} \pm 0:50$ vs. $1:55 \text{ h} \pm 0:38$; $p = 0,422$), des Einsatzes eines LigaSure®-Gerätes (21,1 % vs. 18,8%; $p = 0,820$) und der Drainageanzahl ($1,9 \pm 0,6$ vs. $1,7 \pm 0,5$; $p = 0,131$) unterschieden sich die beiden Patientengruppen nicht. Bei der Gruppe mit pLd lagen häufiger Robinsondrainagen ein (18,8 % vs. 6,3 %; $p = 0,021$).

	n (gesamt)	% aller Patienten	n (pLD)	% aller Patienten mit pLD	n (nLD)	% aller Patienten mit nLD	p- Wert
LigaSure®	23	19,2 %	4	21,1 %	19	18,8 %	0,820
Einlage Robinsondrainage	16	8,4 %	6	18,8 %	10	6,3 %	0,021

Tabelle 34: Dichotome OP-assoziierte Daten bei prolongierter Liegedauer

	n (gesamt)	gesamt: $\bar{x} \pm SD$	n (pLD)	pLD: $\bar{x} \pm SD$	n (nLD)	nLD: $\bar{x} \pm SD$	p- Wert
Anzahl entfernter LK	187 (98,4 %)	$12,0 \pm 6,8$	32	$10,5 \pm 5,0$	155	$12,34 \pm 7,1$	0,315
OP-Dauer [h]	190 (100 %)	$1:57 \pm 0:40$	32	$2:04 \pm 0:50$	158	$1:55 \pm 0:38$	0,422
Drainageanzahl	190 (100 %)	$1,8 \pm 0,5$	32	$1,9 \pm 0,6$	158	$1,7 \pm 0,5$	0,131

Tabelle 35: Metrische OP-assoziierte Daten bei prolongierter Liegedauer

Die pLd zeigte einen erhöhten Anteil an jenen Patienten, bei denen die Gesamtfördermenge der Drainagen an Tag 3 (pLd 84,4 % vs. nLd 51,9 %; $p = 0,001$), Tag 7 (59,4 % vs. 15,7 %; $p < 0,0001$) und Tag 14 (32,1 % vs. 3,0 %; $p < 0,0001$) 100 ml überstieg. Auch eine noch einliegende Drainage an Tag 7 (90,6 % vs. 58,9 %; $p = 0,001$) und Patienten mit vorhandener LyKo (78,1 % vs. 24,1 %; $p < 0,0001$) oder DiKo (46,9 % vs. 9,5 %; $p < 0,0001$) kamen gehäuft in der Gruppe mit pLd vor.

	n (gesamt)	% aller Patienten	n (pLD)	% aller Patienten mit pLD	n (nLD)	% aller Patienten mit nLD	p-Wert
Gesamtfördermenge Tag 3 > 100 ml	109	57,4 %	27	84,4 %	82	51,9 %	0,001
Gesamtfördermenge Tag 7 > 100 ml	43	23,2 %	19	59,4 %	24	15,7 %	<0,0001
Gesamtfördermenge Tag 14 > 100 ml	13	8,1 %	9	32,1 %	4	3,0 %	<0,0001
Einliegende Drainage Tag 7	122	64,2 %	29	90,6 %	93	58,9 %	0,001
LyKo	63	33,2 %	25	78,1 %	38	24,1 %	<0,0001
DiKo	30	15,8 %	15	46,9 %	15	9,5 %	<0,0001

Tabelle 36: Drainagen, deren Fördermengen und Komplikationen bei prolongierter Liegedauer

Wie in Abbildung 15 dargestellt, unterschieden sich auch die Mittelwerte der geförderten Mengen der Drainagen zwischen den beiden Gruppen signifikant, wobei die Patienten mit pLD an Tag 3, 7 und 14 höhere Werte aufzeigten ($199,8 \pm 106,8$ vs. $139,6 \pm 115,6$, $p = 0,001$; $163,8 \pm 155,9$ vs. $53,8 \pm 74,7$, $p < 0,0001$; $107,9 \pm 106,2$ vs. $10,6 \pm 39,4$, $p < 0,0001$).

	n (gesamt)	gesamt: Ø ± SD	n (pLD)	pLD: Ø ± SD	n (nLD)	nLD: Ø ± SD	p-Wert
Mittelwert der Drainagefördermenge Tag 3	190 (100 %)	149,7 ± 116,1	32	199,8 ± 106,8	158	139,6 ± 115,6	0,001
Mittelwert der Drainagefördermenge Tag 7	185 (97,4 %)	72,8 ± 102,2	32	163,8 ± 155,9	153	53,8 ± 74,7	<0,0001
Mittelwert der Drainagefördermenge Tag 14	160 (84,2 %)	27,6 ± 67,6	28	107,9 ± 106,2	132	10,6 ± 39,4	<0,0001

Tabelle 37: Mittelwerte der Drainagefördermenge bei prolongierter Liegedauer

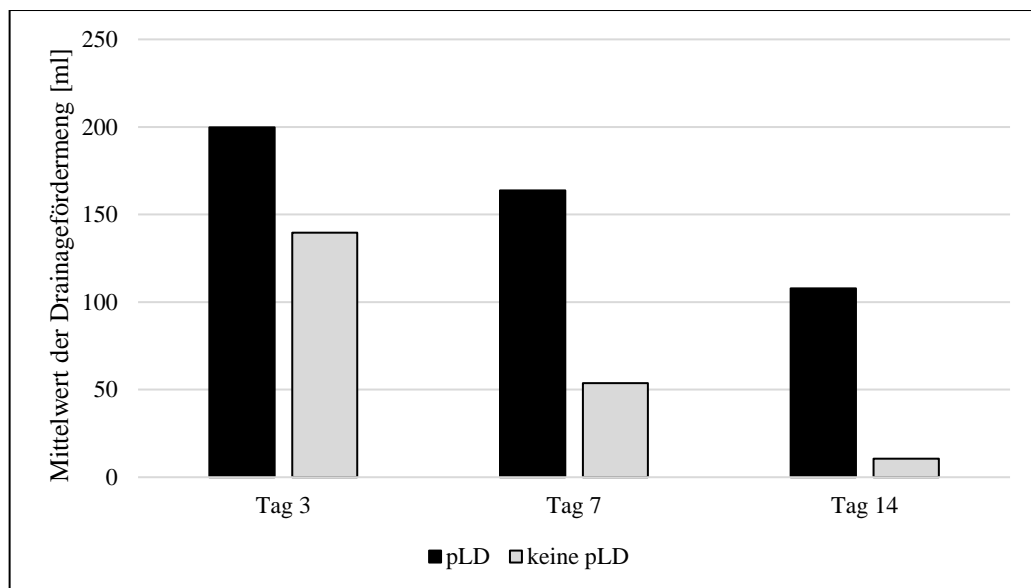


Abbildung 15: Mittelwerte der Drainagefördermenge bei prolongierter Liegedauer

Bei der multivariaten Analyse der Basismerkmale zeigte sich in Bezug auf das Risiko einer pLD in der Gruppe der über 58-Jährigen eine OR von 2,30 (CI 0,79-6,71) und ein B von 0,83 ($\pm 0,55$), $p = 0,128$. Die Gruppe der Frauen wies eine OR von 2,04 (CI 0,71-5,85) und einen B von 0,71 ($\pm 0,54$), $p = 0,185$ auf. Weiterhin wurde eine statistisch nicht signifikante Erhöhung des Risikos für eine pLD von vorhandenem Nikotinabusus (OR 0,63; CI 0,18-2,19; B $0,46 \pm 0,64$; $p = 0,469$) und vorhandenem Diabetes mellitus Typ II (OR 1,66; CI 0,28-9,80; B $0,51 \pm 0,91$; $p = 0,577$) beeinflusst. Eine nicht signifikante Risikominderung wurde in der Gruppe mit vorliegender pAVK (OR 0,82; CI 0,15-4,40; B $-0,20 \pm 0,86$; $p = 0,812$) und der Gruppe mit einem BMI von mindestens 25 kg/m² (OR 0,81; CI 0,26-2,54; B $-0,21 \pm 0,58$; $p = 0,722$) beobachtet. Eine statistisch signifikante Steigerung des Risikos um das 4,15-Fache für eine pLD bestand bei der ilioinguinalen LAD im Vergleich zur axillären LAD (CI 1,27-13,61; B $1,42 \pm 0,61$;

p = 0,019). Um das 9,38-Fache stieg das Risiko für eine pLD bei Vorliegen einer LyKo (CI 3,23-27,23; B 2,24 ± 0,54; p < 0,0001) und um das 5,76-Fache bei Vorliegen einer DiKo (CI 1,84-18,04; B 1,75 ± 0,58; p = 0,003). Eine LyKo hatte auch die größte Gewichtung bei dieser Berechnung.

	Regressionskoeffizient B	SF	OR	95% CI	p-Wert
Alter [> 58 Jahre]	0,83	0,55	2,30	0,79-6,71	0,128
Geschlecht [weiblich]	0,71	0,54	2,04	0,71-5,85	0,185
Nikotinabusus [positiv]	0,46	0,64	0,63	0,18-2,19	0,469
BMI [≥ 25 kg/m²]	- 0,21	0,58	0,81	0,26-2,54	0,722
Diabetes [positiv]	0,51	0,91	1,66	0,28-9,80	0,577
pAVK [positiv]	- 0,20	0,86	0,82	0,15-4,40	0,812
OP-Gebiet [Leiste]	1,42	0,61	4,15	1,27-13,61	0,019
LyKo [positiv]	2,24	0,54	9,38	3,23-27,23	<0,0001
DiKo [positiv]	1,75	0,58	5,76	1,84-18,04	0,003

Tabelle 38: Multivariate Analyse der Basismerkmale, des OP-Gebietes und der Komplikationen bei prolongierter Liegedauer

Bei der Analyse mit den Einflussfaktoren OP-Gebiet und Anzahl der entnommenen LK zeigte sich beim ilioinguinalen OP-Gebiet ein 8,96-fach erhöhtes Risiko für eine pLD (CI 3,07-26,20) mit einem B von 2,19 (± 0,55), p < 0,0001, welcher hier mit Abstand den größten Einfluss bei der Analyse der Einflussfaktoren für eine pLD hatte. Nicht signifikant stieg das Risiko für eine pLD mit der Anzahl der entnommenen LK bei 11-20 entnommenen LK um das 1,79-Fache (CI 0,74-4,30) und bei über 20 entnommenen LK um das 1,35-Fache (CI 0,13-13,53) im Vergleich zur Referenzgruppe mit 10 oder weniger entnommenen LK. Der Regressionskoeffizient lag hier bei 0,58 (± 0,45); p = 0,194, bzw. 0,30 (± 0,58); p = 0,801.

	Regressionskoeffizient B	SF	OR	95% CI	p- Wert
OP-Gebiet [Leiste]	2,19	0,55	8,96	3,07-26,20	<0,0001
≤ 10 entnommene LK	Referenzgruppe				
11-20 entnommene LK	0,58	0,45	1,79	0,74-4,30	0,194
> 20 entnommene LK	0,30	0,58	1,35	0,13-13,53	0,801

Tabelle 39: Multivariate Analyse des OP-Gebietes und der Anzahl entnommener Lymphknoten bei prolongierter Liegedauer

Bei der Betrachtung der multivariaten Analyse der Gesamtfördermengen zeigte sich, dass es bei einer Gesamtfördermenge von über 100 ml der Drainagen an Tag 3, 7 und 14 postoperativ zu einem erhöhten Risiko für eine pLD kam. Dieses Risiko stieg mit der Verlängerung der Dauer hoher Sekretion vom 3,39-Fachen am dritten Tag (CI 1,09-10,57; B 1,22 ± 0,58; p = 0,035), über das 4,45-Fache am siebten postoperativen Tag (CI 1,52-13,04; B 1,49 ± 0,55; p = 0,006) auf ein 5,58-faches Risiko bei erhöhter Sekretion an Tag 14 (CI 1,26-24,75; B 1,72 ± 0,76; p = 0,024). Die Regressionskoeffizienten unterschieden sich in dem Fall weniger, den größten Effekt auf die Berechnung hatte jedoch die Gesamtfördermenge an Tag 14.

	Regressionskoeffizient B	SF	OR	95% CI	p-Wert
Gesamtfördermenge Tag 3 > 100 ml [positiv]	1,22	0,58	3,39	1,09-10,57	0,035
Gesamtfördermenge Tag 7 > 100 ml [positiv]	1,49	0,55	4,45	1,52-13,04	0,006
Gesamtfördermenge Tag 14 > 100 ml [positiv]	1,72	0,76	5,58	1,26-24,75	0,024

Tabelle 40: Multivariate Analyse der Drainagesamtfördermenge bei prolongierter Liegedauer

4.3 Zusammenschau der Ergebnisse

	LyKo	DiKo	pLD
weibliches Geschlecht	n.s.	0,049	0,005
Nikotinabusus	n.s.	n.s.	n.s.
Diabetes mellitus	n.s.	n.s.	n.s.
pAVK	n.s.	n.s.	n.s.
höheres Alter [a]	n.s.	n.s.	0,001
BMI [kg/m ²]	n.s.	n.s.	n.s.
Leukozyten [nl]	n.s.	n.s.	n.s.
erniedrigtes Hämoglobin [g/dl]	n.s.	n.s.	0,005
Thrombozyten [nl]	n.s.	n.s.	n.s.
erhöhte LDH [mg/dl]	n.s.	n.s.	0,023
Dissektionsort Leiste [positiv]	<0,0001	0,008	<0,0001
Anzahl positiver LK	n.s.	n.s.	n.s.
Anteil tumorpositiver LK [%]	n.s.	n.s.	n.s.
LigaSure intraoperativ [negativ]®	0,006	n.s.	n.s.
Einlage Robinsondrainage [positiv]	0,040	n.s.	0,021
höhere Anzahl entfernter LK	0,025	n.s.	n.s.
längere OP-Dauer [h]	n.s.	0,001	n.s.
Drainageanzahl	n.s.	n.s.	n.s.
Mittelwert der Drainagefördermenge Tag 3	0,001	n.s.	0,001
Mittelwert der Drainagefördermenge Tag 7	<0,0001	0,024	<0,0001
Mittelwert der Drainagefördermenge Tag 14	<0,0001	0,013	<0,0001
Gesamtfördermenge Tag 3 > 100 ml [positiv]	<0,0001	n.s.	0,001
Gesamtfördermenge Tag 7 > 100 ml [positiv]	<0,0001	0,018	<0,0001
Gesamtfördermenge Tag 14 > 100 ml [positiv]	<0,0001	n.s.	<0,0001
Einliegende Drainage Tag 7 [positiv]	<0,0001	n.s.	0,001
LyKo [positiv]	-	-	<0,0001
DiKo [positiv]	-	-	<0,0001

Tabelle 41: Zusammenschau der Ergebnisse; (n.s. = nicht statistisch signifikant)

5 Diskussion

5.1 Patientenkollektiv

Der ausreichend lange Beobachtungszeitraum von etwa elf Jahren umfasst ein breites Spektrum der Patienten mit malignem Melanom und deren Lymphknotendisektion am Universitätsklinikum Regensburg, sodass es sich in dieser Arbeit nicht um eine reine Momentaufnahme der Behandlung handelt. Tagesgeschäftliche Änderungen sollten deshalb keinen Einfluss auf diese Studie haben. Auch der mittlere Nachverfolgungszeitraum von knapp fünf Jahren zeigt, dass der Verlauf der Patienten ausreichend lang beobachtet wurde.

Die Ausschlusskriterien sind klar definiert und führen so zu einem homogenen, gut vergleichbaren Patientengut, das sich fast in zwei Hälften, axilläre und ilioinguinale Dissektionen, aufteilt.

5.1.1 Körperliche Basismerkmale

Ein Anteil von circa 64 % männlichen Patienten ist für die Prävalenz bei den Geschlechtern ungewöhnlich. Bislang stellten die Frauen in den Aufzeichnungen, zum Beispiel des Robert Koch Instituts, einen größeren Anteil bei den Erkrankten dar. Ein möglicher Grund hierfür könnte das weite, zu großen Teilen ländlich geprägte, Einzugsgebiet des Universitätsklinikums Regensburg sein. So ist es vorstellbar, dass mehr männliche Patienten im landwirtschaftlichen und handwerklichen Gewerbe tätig sind, was mit einer vermehrten UV-Exposition einhergehen könnte [9].

Der Altersdurchschnitt bei der Operation lag etwas höher als bei vergleichbaren Studien. Die Zweigipfligkeit des Alters der männlichen Patienten bei der Operation wurde in anderen Studien bislang nicht beobachtet. Es kann sein, dass sich diese Beobachtungen bei einer höheren Fallzahl wieder ausgleichen würden [154,155].

Der beobachtete BMI und die dementsprechende Aufteilung in die Gewichtsklassifikationen sind nicht mit der Aufteilung der deutschen Normalbevölkerung vergleichbar. Beim untersuchten Patientenkollektiv zeigt sich eine um etwa 17 % kleinere Gruppe der Normalgewichtigen, dafür ist der Anteil an

präadipösen Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung um 9 % und der Anteil an adipösen Patienten um knapp 8 % erhöht [156]. Es zeigt sich somit, dass das Patientengut der Einzugsregion des Universitätsklinikums deutlich adipöser ist.

Der Anteil der nikotinkonsumierenden Patienten lag bei den Frauen etwas höher als bei den Männern und war damit deutlich abweichend von der Normalbevölkerung. Auch der Gesamtanteil war um 3 % höher als der in der Allgemeinbevölkerung beobachtete Anteil an Rauchern [157].

Ein Diabetes mellitus Typ II war bei 8,5 % der Patienten bekannt und spiegelt hier etwa den Anteil von circa 6,5 % bei der Normalbevölkerung wider. Die leichte Erhöhung könnte aus dem höheren Gewicht der Patienten resultieren, da Übergewicht einer der wichtigsten Risikofaktoren für Diabetes mellitus Typ II ist [158].

In den letzten fünf Jahren vor einer Lymphadenektomie wurde bei keinem Patienten eine immunsuppressive Therapie oder Organtransplantationen durchgeführt. Ein Einfluss hierdurch auf die Ergebnisse ist somit auszuschließen.

Der Anteil der Patienten mit HIV, Hepatitis B und C war mit jeweils unter 1 % mit dem der deutschen Allgemeinbevölkerung vergleichbar [159–161].

In der deutschen Bevölkerung hat etwa jeder Dritte über Vierzig eine Durchblutungsstörung [162]. Bei einem Anteil von knapp 12 % der beobachteten Patienten war im Vorfeld der Operation eine pAVK oder andere Durchflussstörung bekannt. Die geringere Häufigkeit könnte am ehesten auf eine lückenhafte Diagnostik oder Anamnese zurückzuführen sein, da die Risikofaktoren für Durchblutungsstörungen, wie Übergewicht, Diabetes mellitus und Nikotinkonsum im beobachteten Kollektiv sogar häufiger als in der Normalbevölkerung vorkamen.

Bei der Untersuchung diverser Blutwerte lag der Großteil der Werte im Normbereich. Erhöhte Leukozyten, mögliches Anzeichen u.a. einer Entzündung oder malignen Erkrankung, fielen bei 6,8 % der Patienten auf. Ein erhöhter LDH-Wert wurde bei 11,1 % der Patienten mit vorhandenen Angaben gemessen, wobei hier jedoch ein hoher Anteil an fehlenden Werten zu verzeichnen war. Deshalb konnte hierzu keine verlässliche Aussage über den Einfluss getroffen werden. Grundsätzlich wird der LDH-Wert im Serum als ein prognostischer Parameter angesehen. Somit geht dessen pathologische Erhöhung mit einer Verschlechterung der Prognose einher [57].

Eine präoperative Anämie konnte bei 6,8 % der Patienten diagnostiziert werden. Dies wird in der Literatur jedoch nicht mit einer erhöhten LyKo-Rate assoziiert [163,164].

In der Zusammenschau der körperlichen Basismerkmale zeigte sich, dass das Patientengut dieser Studie in den untersuchten Parametern der Normalbevölkerung in Deutschland ähnelt. Dies kann als Anzeichen dafür gesehen werden, dass ein Selektionsbias keinen zu großen Einfluss auf diese Studie genommen hat.

5.1.2 Krankheitsbezogene Merkmale

Die Verteilung des Primarius des beobachteten Patientenkollektivs auf den Körper ähnelt der in der Literatur beschriebenen Verteilung. Bei den weiblichen Patienten überwiegen die Beine mit 61,4 %, bei den Männern hingegen war der Rumpf mit 61,7 % am häufigsten betroffen [109].

Der häufigste Subtyp des Primarius im Studienkollektiv war das noduläre maligne Melanom (40,5 %), gefolgt vom superfiziell spreitenden Melanom (22,6 %). Damit war das rasch vertikal wachsende NMM deutlich häufiger vertreten, als es in der Literatur mit circa 21 % beschrieben wird [45]. Auffallend häufig wurde auch das akrolentiginöse Melanom diagnostiziert, welches durch sein Vorkommen im palmoplantaren und subungualen Bereich häufig klinisch erst spät erkannt wird. Das beobachtete Patientengut wies somit einen hohen Anteil an Subtypen auf, die mit einer schlechteren Prognose einhergehen [50,51].

Subtyp	Anteil im deutschsprachigen Raum [%]	Anteil im beobachteten Patientenkollektiv [%]
Superfiziell spreitendes Melanom (SSM)	57,4	22,6
Noduläres malignes Melanom (NMM)	21,4	40,5
Lentigo-maligna Melanom (LMM)	8,8	0
Akrolentiginöses Melanom (ALM)	4,0	13,2
Nicht klassifizierbares Melanom	3,5	16,8
Sonstige	4,9	6,9

Tabelle 42: Verteilung der Subtypen nach [45,50]

Die Tumordicke nach Breslow und damit das T-Stadium zeigt ein Häufigkeitsmaximum im Stadium T3, fast gleich verteilt folgend die Stadien T2 und T4. Die Tumordicke ist als wichtigster prognostischer Faktor etabliert. Bei einem T1a Stadium liegt die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei etwa 93 %, bei einem T2a bereits nur noch bei 83 % und bei einem T3a nur mehr bei 66 % [39,57]. In der MSLT-I Studie beispielsweise, lag die Tumordicke mit einem Mittelwert von nur $2,56 \pm 2,33$ mm bzw. $2,49 \pm 1,83$ mm (je nach Gruppeneinteilung) deutlich unter der hier Beobachteten mit einem Mittelwert von $3,5 \pm 3,1$ mm. Die, im Vergleich zu anderen Studien, hohe Tumordicke korreliert mit dem vorwiegend vorkommenden NMM-Subtyp, der ein rasches vertikales Tumorwachstum aufweist [66,165]. Hieraus könnte abgeleitet werden, dass durch die häufiger vorkommenden Subtypen, die Tumordicke und erhöhte LDH-Werte das vorliegende Kollektiv eine ungünstigere Prognose aufweist, als zum Beispiel in der Studie von Balch et al. oder der MSLT-I Studie [72,166]. Die Überlebensprognose ist jedoch im Folgenden nicht Bestandteil dieser Dissertation.

Das Invasionslevel nach Clark ist bei dem beobachteten Patientenkollektiv mehrheitlich mindestens das Stratum reticulare (Level IV). Das Clark-Level ist mittlerweile nicht mehr Bestandteil der T-Klassifikation, zeigt jedoch ebenfalls die fortgeschrittene Eindringtiefe des Melanoms des beobachteten Kollektivs.

Eine therapeutische Lymphadenektomie soll beim Nachweis einer lymphogenen Metastasierung ohne Hinweis auf Fernmetastasen durchgeführt werden. Der Großteil der Patienten (81,1 %) bei dem leitliniengerecht eine LAD erfolgte, war dem TNM-Stadium III zuzuordnen. Ein Teil der Patienten wurde entgegen der Leitlinie bereits im Stadium I – III A disseziert, was auf Einzelfallentscheidungen zurück zu führen war.

Ein TNM-Stadium IV wurde bei 20 Patienten klassifiziert. Obwohl bei diesem laut Leitlinien ein kurativer Ansatz einer Lymphadenektomie nicht mehr gegeben ist, wurden diese Patienten in der Studie belassen, da hier vor allem die postoperativen Komplikationen im Vordergrund stehen und keine Korrelation der Komplikationen zum TNM-Stadium hergestellt wird [39].

5.1.3 Diagnostik und operative Therapie

Die elektive LAD wurde etwa um die Jahrhundertwende eingeführt, unter der Vorstellung, dass die Ausbreitung der Tumorzellen vom Primarius aus über die regionären Lymphknoten in andere Organe abläuft. Somit könnte eine LAD den Krankheitsprogress aufhalten. Argument für eine LAD war neben dem kurativen Ansatz das Wissen, dass eine rein klinische Untersuchung eine geringe Sensitivität aufweist und eine Lymphknotenmetastasierung mit einer deutlich verschlechterten Überlebensrate einhergeht [39,57]. Argumente gegen eine elektive LAD waren relativ hohe postoperative Komplikationsraten, der Vorwurf einer Übertherapie in circa 80 % der Fälle und der Gedanke, dass ein erhöhtes Risiko für Metastasen bestehen könnte, nachdem immunkompetentes Gewebe entfernt wurde. Einen Einfluss auf eine hämatogene Streuung scheint die LAD nicht zu haben [109,167].

Hier setzt die, in den 80er Jahren von Morton et al. propagierte, diagnostische Sentinellymphknotenbiopsie an. Bei dieser können bereits Mikrometastasen im Wächterlymphknoten detektiert werden, der der regionären Lymphknotenstation vorgeschaltet ist. So kann die korrekte Einschätzung des Tumorstadiums verbessert und bei positivem SLN gezielt eine radikale therapeutische LAD angeboten werden [68,168–171].

Im beobachteten Kollektiv wurde bei etwa 50 % der Patienten eine Sentinellymphknotenbiopsie durchgeführt. Dieser geringe Anteil könnte im Zusammenhang mit der hohen Rate an bereits klinisch palpabel vergrößerten Lymphknoten stehen, wodurch direkt eine Indikation für eine LAD gestellt werden konnte. Bei insgesamt 77 von 190 Patienten war das Ergebnis einer SLNB und bei 2 von 190 Patienten das Ergebnis einer Feinnadelaspiration histologisch positiv und somit die Indikation für eine komplettierende LAD gegeben. Bei den 17 Patienten mit negativer Biopsie wurden im weiteren Verlauf vergrößerte Lymphknoten palpiert, in drei Fällen führten wahrscheinlich eine Tumordicke von 3,1 mm, 5 mm und 17 mm, in zwei weiteren Fällen junges Alter von 37 und 40 Jahren zur Entscheidung, eine LAD durchzuführen. Auffällig war, dass bei allen 17 Patienten trotz negativer SLNB im Zuge der LAD mindestens ein tumorpositiver LK identifiziert wurde und somit die Ergebnisse der SLNB als falsch-negative Diagnose der SLNB zu werten sind. Der negative prädiktive Wert war

mit 0 % dementsprechend obsolet. Die Sensitivität der SLNB ist mit 81,9 % akzeptabel verlässlich, dass tumorpositive Patienten auch tatsächlich als erkrankt erkannt werden.

In der großangelegten MSLT-I Studie von Morton stellte sich heraus, dass ein signifikant höherer Prozentsatz von Patienten nach einer SLNB fünf Jahre krankheitsfrei überlebte, als Patienten in der Beobachtungsgruppe ohne SLNB. Dies betraf vor allem Patienten mit mittlerer (1,2-3,5 mm) oder dicker ($> 3,5$ mm) Melanomdicke. Bei dünnen Melanomen würden etwa fünf Prozent der Patienten davon profitieren. Zwar war das melanomspezifische Überleben nicht verbessert, aber es konnte gezeigt werden, dass eine SLNB, mit einer sich beim positiven Ergebnis sofort anschließenden LAD, das krankheitsfreie Überleben verlängern und so das Trauma eines Rezidivs verringern konnte. In dieser Studie konnten bei 88 % der SLN-positiven Patienten in der sich daraufhin anschließenden komplettierenden LAD keine weiteren tumorpositiven LK detektiert werden [66,68,172]. In dieser Dissertation wurde bei 57 % der Patienten mit positiver SLNB in der LAD kein weiterer tumorpositiver LK detektiert. Unter Umständen könnte die SLNB also nicht nur ein wichtiges diagnostisches Mittel darstellen, sondern auch therapeutisch wirksam sein. So könnte gegebenenfalls eine ausgedehnte LAD, mit der häufig folgenden Morbidität, vermieden werden. Um diese Hypothese zu untersuchen, wurde eine weitere Studie ins Leben gerufen. Die MSLT-II Studie vergleicht Patienten, die nach einem positiven SLNB einer kompletten LAD unterzogen werden, mit jenen, welche nach einer positiven SLNB lediglich in definierten Abständen nachbeobachtet werden [15,91].

Daten von van Akkooi et al. und van der Ploeg et al. besagen sogar, dass Patienten mit einer minimalen Tumorlast von $\leq 0,1$ mm im SLN ähnliche Überlebensraten aufweisen, wie Patienten mit negativem SLN. Um dies weiter zu untersuchen läuft aktuell die EORTC 1208 (Minitub) Studie, bei welcher Patienten mit minimaler Tumorlast offeriert wird, lediglich engmaschig kontrolliert zu werden, statt sich einer LAD zu unterziehen. [82,173].

Die Ergebnisse der MSLT-II und Minitub Studien werden weitere Antworten auf die Frage liefern, welchen Patienten eine radikale LAD erspart bleiben kann und welche Patienten trotz der zahlreichen Komplikationen von einer LAD profitieren. Dies könnte somit eventuell zu einer Änderung der aktuellen Leitlinien führen. Bei Patienten mit LAD bleibt die Frage, wie ausgedehnt diese durchgeführt werden soll, um zwar einen

onkologischen Nutzen zu haben, aber gleichzeitig die Komplikationsrate möglichst gering zu halten. Eine konkrete Anzahl an zu entfernenden Lymphknoten ist bislang noch nicht durch die Leitlinien festgelegt. Diese besagen bislang nur, dass bei Tumornachweis, sei es über einen positiven SLN oder klinische Zeichen, eine radikale LAD durchzuführen ist, um ein Rezidivrisiko der Lymphknotenregion möglichst gering zu halten [39,174].

Bei den in dieser Arbeit nachverfolgten Lymphadenektomien wurden zwischen einem und 40 Lymphknoten entnommen, bei der axillären LAD im Mittel 14,6 Stück, bei der ilioinguinalen LAD 8,8 Stück. Damit lagen die Zahlen hier unter denen, welche zum Beispiel in einer multizentrischen Studie von Rossi et al. evaluiert wurden. Dort wurden bei Axilladissektionen mindestens 12 Lymphknoten entnommen, der Median betrug 20 (Interquartile Range, IQR 15-27), der Mittelwert 22 (\pm 8). Bei der ilioinguinalen Dissektion wurden mindestens 13 Lymphknoten entnommen, der Median betrug 21 (IQR 16-26), der Mittelwert 22 (\pm 4). Dies lässt vermuten, dass die Operationen am Uniklinikum Regensburg mit geringerer Radikalität durchgeführt wurden. An dieser Stelle ist anzumerken, dass wahrscheinlich nicht alle Operationen den ilioinguinalen Bereich umfassten, sondern lediglich auf eine inguinale Dissektion beschränkt waren und somit zu einer geringeren Anzahl an dissezierten Lymphknoten geführt haben. Es stellt sich die Frage, inwieweit Patienten den Vorteil einer geringeren Komplikationsrate, beziehungsweise den Nachteil eines erhöhten Tumorrezidivrisikos hatten. Um ein ausreichendes Tumorstaging und eventuell auch einen therapeutischen Effekt zu gewährleisten, wird jedoch z.B. von Rossi et al. empfohlen, mindestens 14 Lymphknoten in der Axilla und 12 Lymphknoten ilioinguinal, bzw. 10 inguinal, zu exzidieren [154,175].

Die präoperative Palpation der Lymphknoten erreicht eine akzeptable Sensitivität und positiven prädiktiven Wert von mindestens 85,1 %. Die Güte der Vorhersage des negativ prädiktiven Wertes und der Spezifität ist jedoch mangelhaft und für den klinischen Alltag nicht geeignet.

Bei der weiteren Betrachtung der Daten der operativen Therapie in dieser Dissertation fällt auf, dass bei der Leistendissektion der Anteil der Frauen größer war. Dies lässt sich wahrscheinlich dadurch erklären, dass diese den Primarius häufiger an der unteren Extremität aufwiesen und folglich häufiger eine Metastasierung über den Lymphabfluss in die Leistenlymphknoten stattgefunden hat. Zum Vergleich fehlt in ähnlichen Studien

in den veröffentlichten Daten die Aufteilung des Dissektionsortes nach dem Geschlecht. Dennoch lässt die Verteilung von Melanomen, bei Frauen häufiger an der unteren Extremität, eine Häufung des weiblichen Geschlechts bei der Leistendisektion vermuten [10].

Auffällig sind die großen Unterschiede in der Dauer der Operation. Diese Unterschiede kann man auf unterschiedliche Erfahrung der Operateure, verschieden ausgedehnte Eingriffe und weitere, mit der LAD nicht in direktem Zusammenhang stehende Eingriffe, wie z.B. Spalthautdeckung, zurückführen.

Ebenso könnte man die unterschiedlichen Drainageeinlagen auf persönliche Präferenzen des Operators und das Ausmaß der Dissektion zurückführen.

5.2 Komplikationen

Das Auftreten von postoperativen lymphatischen Komplikationen nach einer LAD unterliegt in der Literatur, wie bereits in der Einleitung beschrieben, je nach Studie teilweise einer großen Spannweite. Die Häufigkeit von Lymphfisteln wird mit 10-33 % beschrieben. Das hier beobachtete Kollektiv liegt mit 26,3 % innerhalb dieses Bereiches. Das Lymphödem kommt bei 10,5 % der Patienten vor, in der Literatur wird eine Häufigkeit von 1-46 % beschrieben. Die Häufigkeit von Lymphozelen liegt mit 4,7 % etwas unter der in anderen Studien beobachteten Häufigkeit von 5-27 %. Das Lymphserom tritt mit 2,6 % deutlich seltener auf, als in anderen Studien (15-50 %). Die großen Spannweiten der Häufigkeitsangaben könnten zum einen daraus resultieren, dass sich die Patientenkollektive teilweise erheblich hinsichtlich Alter, Stadium der Krebserkrankung und potentiell prädisponierenden Faktoren unterscheiden. Zum anderen ermittelten die meisten Studien die postoperativen Komplikationen retrospektiv. Die unterschiedliche Inzidenz der postoperativen Morbiditäten spiegelt wahrscheinlich die eingeschränkte Möglichkeit wider, Daten über Komplikationen retrospektiv zu erfassen. Zudem stehen allgemein akzeptierte und einheitliche Definitionen, vor allem für die Lymphozelen und -fisteln, bislang noch aus und werden in unterschiedlichen Kliniken verschieden gehandhabt.

Ähnlich wie beim malignen Melanom, wird auch bei Mammakarzinomen eine Axilladisektion durchgeführt, wenn ein positiver SLNB gefunden wird oder kein SLN

detektiert werden kann. Laut Leitlinien ist dann die Entfernung von mindestens zehn Lymphknoten aus den Level I und II indiziert. Gegebenenfalls sollte sich noch eine Bestrahlung der Axilla anschließen [176]. Bei Studien zur Häufigkeit von lymphatischen Komplikationen beim Mammakarzinom lagen die Zahlen für Lymphozelen und Serome bei 12,2-38,6 % [177–180]. Das häufigere Auftreten in diesen Fällen könnte mit einer eventuellen Bestrahlung und in einigen Fällen mit der Durchführung einer Dissektion der Level I-III zu erklären sein.

Postoperative nicht-lymphatische Komplikationen wie Wundinfektion (10 % vs. 5-48 %), Hämatome (3,7 % vs. 10 %) oder Parästhesien (3,2 % vs. 10 %) kommen im beobachteten Kollektiv seltener vor als in der Literatur beschrieben. Gründe hierfür könnten in einer reduzierten Dokumentationsquote, einem enger gefassten Definitionsrahmen oder einem besseren Wundmanagement von Seiten des behandelnden Personals liegen [16,121–126].

Die Liegezeit der Patienten im Krankenhaus wird in anderen Studien selten berücksichtigt. Beim beobachteten Kollektiv lag der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt im Durchschnitt bei 11,9 Tagen bei einem Median von 9,0 Tagen. Bei ähnlichen Studien lagen die Werte im Durchschnitt ein bis zwei Tage darunter oder waren ähnlich hoch [155,164,181]. Die Patienten dieser Studie wiesen meist keine verlängerte Liegedauer auf. Wenn es jedoch zu deutlichen Komplikationen kam, konnte diese im Einfall deutlich vom Gesamtdurchschnitt abweichen.

5.2.1 Lymphatische Komplikationen

Lymphatische Komplikationen treten häufig auf und nehmen oft einen langwierigen Verlauf, wobei die Therapieoptionen limitiert sind. Bei Betrachtung des Einflusses der Basismerkmale auf LyKo fällt auf, dass klassische Risikofaktoren wie fortgeschrittenes Alter, Übergewicht, Nikotinkonsum, Diabetes mellitus und pAVK zu keinem, statistisch signifikanten, vermehrten Auftreten von LyKo führten. Auch andere Studien konnten keine eindeutigen Hinweise für deren Einfluss identifizieren [89,123,125,182].

Die präoperativ bestimmten Leukozyten waren entgegen der Erwartungen bei Patienten ohne LyKo tendenziell etwas höher. Eher würde man davon ausgehen, dass erhöhte Infektparameter zur Ausbildung von Komplikationen führen könnten. Dieser Unterschied

wird jedoch nicht statistisch signifikant und könnte somit als vernachlässigbare Abweichung gesehen werden.

Der ausschlaggebendste Faktor für das Auftreten von LyKo war der Dissektionsort. Nur bei einem Drittel der Patienten mit Axilladisektion kam es zu LyKo, hingegen kam es bei fast zwei Dritteln der Patienten nach ilioinguinaler LAD zu LyKo. Die multivariate logistische Regressionsanalyse zeigte auch in der Zusammenschau von OP-Gebiet und Ausmaß der Dissektion, ein 10-fach erhöhtes Risiko für eine LyKo nach ilioinguinaler Dissektion im Vergleich zur Axilladisektion. Auch in anderen Studien wurde die ilioinguinale LAD als Risikofaktor für LyKo identifiziert. Eine weitere Aufgliederung unseres Patientengutes in die iliakal und inguinal operierten Patienten erfolgte jedoch für eine bessere Vergleichbarkeit nicht, zumal sich die Fallzahlen als nicht ausreichend dargestellt hätten [123,182,183].

Erstaunlich erscheint dies vor dem Hintergrund, dass das Ausmaß der Dissektion bei der Axilladisektion mit durchschnittlich 14,6 entfernten Lymphknoten signifikant größer war, als bei der ilioinguinalen Dissektion mit durchschnittlich 8,8 entnommenen Lymphknoten ($p < 0,0001$). In vergleichbaren Studien unterschied sich das Ausmaß der Dissektion, wie zuvor beschrieben, nicht so deutlich voneinander [154,175].

Weitere Ansätze zur Erklärung der hohen Inzidenz postoperativer LyKo nach Leistendisektion könnte unter anderem der höhere Lymphzufluss zu den ilioinguinalen, als zu den axillären LK, sein. Zudem herrscht auf Höhe der Leiste beim sitzenden oder stehenden Patienten ein höherer hydrostatischer Druck und könnte somit eher zu Abflussschwierigkeiten der Lymphe führen. Der Unterschied in der Häufigkeit der auftretenden LyKo könnte auch darauf beruhen, dass die postoperative Kompressionstherapie im Bereich der Axilla leichter und effektiver durchzuführen ist [139,164].

Auch die, unabhängig vom Dissektionsort, betrachtete absolute Anzahl von entfernten LK war bei Patienten mit LyKo signifikant höher. Hier erklärt ein größeres Ausmaß der Operation wahrscheinlich das häufigere Vorkommen von LyKo. Dies wird auch in der multivariaten Analyse deutlich, bei der das Risiko für LyKo mit steigender Anzahl an entfernten LK vom knapp 5-Fachen bei der Gruppe mit 11-20 entnommenen LK, auf das 17-Fache bei über 20 entnommenen LK stieg, jeweils im Vergleich zur Referenzgruppe (zehn oder weniger entnommene LK).

Denkbar wäre, dass der Tumorbefall von LK lokal zu einer tumorinduzierten Entzündungsreaktion und Gewebedestruktion führen könnte und daraus eine erhöhte Komplikationsrate resultiert. Dies konnte bei den Patienten jedoch nicht beobachtet werden.

Die Länge der Operation bei Patienten, die postoperativ eine LyKo entwickelten, unterschied sich nicht von denen ohne LyKo. Dies kann man als Hinweis darauf deuten, dass es intraoperativ eher zu keinen Verzögerungen oder einem Mehraufwand kam.

Der Einsatz eines LigaSure®-Gerätes wirkte sich im hier beobachteten Kollektiv nicht positiv auf die Reduktion von LyKo aus. Bei Patienten mit dokumentiertem LigaSure®-Einsatz kam es in 33,3 % der Fälle zu LyKo, 12,3 % dieser Patienten hatten postoperativ keine LyKo. Ein weiterer Aspekt beim Einsatz eines LigaSure®-Gerätes wäre die Reduktion der Drainagemenge bzw. eine verkürzte Einliegedauer von Drainagen und damit verbundener Reduktion von weiteren Komplikationen. In einer prospektiven randomisierten Studie, in der „LigaSure®“ zur axillären Lymphknotendisektion bei Patientinnen mit Mammakarzinom zum Einsatz kam, konnte in Bezug auf die Drainagemenge kein signifikanter Unterschied zur konventionellen Operationstechnik festgestellt werden [184]. In einer retrospektiven Studie mit 187 Patienten wurde zwischen Klemmen und dem LigaSure®-Gerät verglichen. Die Drainagedauer war indes signifikant kürzer, aber der Nutzen in Hinblick auf die Drainagemenge wurde noch nicht aufgezeigt [185]. Die Zeitersparnis, die sich durch das Benutzen des LigaSure®-Gerätes ergibt, ist wohl vor allem in der Allgemeinchirurgie von Vorteil [186].

Die Anzahl der einliegenden Drainagen war bei den zwei Gruppen „LyKo“ und „keine LyKo“ vergleichbar. Jedoch war die Einlage einer sogfreien Robinsondrainage mit einem erhöhten Vorkommen von LyKo vergesellschaftet. Dies deutet darauf hin, dass das schnelle Ableiten von Sekreten unter Sog wohl vor Ausbildung von LyKo schützt. [187–189].

Eine Sekretionsmenge über 100 ml an den postoperativen Tagen 3, 7 und 14, war bei Patienten mit LyKo deutlich häufiger. Ebenso zeigten Patienten mit LyKo durchschnittlich eine signifikant erhöhte Drainagemenge. Da es sich beim Sekret wahrscheinlich meistens um Lymphe handelt, könnte dies ein Hinweis auf einen größeren Defekt des lymphableitenden Systems sein, welcher dann auch zur Ausbildung der LyKo führt. Das Risiko, eine LyKo zu entwickeln, stieg dementsprechend auch bei einer

Gesamtfördermenge über 100 ml der Drainagen an Tag 3, 7 und 14 vom 2-Fachen, über das 6-Fache, auf das 14-Fache an. Auch lag eine Drainage an Tag 7 bei Patienten mit LyKo häufiger noch ein, was sich durch die erhöhte Sekretionsmenge erklären lässt. Hieraus ergibt sich die Frage, ob eine länger einliegende Drainage nicht wieder zu weiteren Komplikationen, wie z.B. Infektionen führen könnte. In der Literatur finden sich vielzählige Quellen, die auf diese Annahme schließen lassen [190–194].

Zusammenfassend lässt sich sagen, lymphatische Komplikationen scheinen vor allem vom Dissektionsort, von der Radikalität der Dissektion und den damit verursachten Schäden am Lymphabflusssystem, mit konsekutiv erhöhter Sekretionsmenge, beeinflusst zu werden.

5.2.2 Nicht-lymphatische Komplikationen – direkte Komplikationen

Die Basismerkmale des Patientenkollektivs schienen keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Ausbildung von direkten Komplikationen zu nehmen. Ungewöhnlich ist, dass auch die typischen Risikofaktoren für Wundheilungsstörungen und Wundinfektionen, wie Nikotinabusus, Diabetes mellitus und pAVK, nicht mit einem erhöhten Auftreten von DiKo assoziiert waren. Dies könnte auf einem statistischen Effekt bei einer, für diese spezielle Fragestellung, zu geringen Fallzahl beruhen und damit nur eine begrenzte Aussagekraft besitzen. Lediglich das weibliche Geschlecht litt häufiger an DiKo. Ein möglicher Grund dafür könnte der größere Frauenanteil an den Patienten mit Leistendisektion sein.

Die Blutwerte unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen ebenfalls nicht signifikant. Insbesondere die Leukozyten, als Infektparameter bei Wundinfektion, wie auch die Thrombozyten, deren Abfall eher zu Hämatomen führen könnte, waren hier nicht deutlich verändert.

Neben den LyKo kam es nach ilioinguinaler LAD auch vermehrt zu DiKo. Dies ist insofern verwunderlich, als dass bei der Axilladisektion im Mittel mehr Lymphknoten entnommen wurden. Des Weiteren betrug bei der Axilladisektion der Anteil der Patienten mit Durchblutungsstörungen 15,2 %, bei der ilioinguinalen Dissektion lediglich 7,1 %. Denkbar wäre, dass ein größeres Ausmaß der Operation und eine eventuell schlechtere Durchblutungssituation eher zu Parästhesien oder Wundinfektionen führen

könnten. Dies deckt sich auch mit Ergebnissen anderer Studien [182,195]. Jedoch wird bei der Leistendisektion meist eine größere Oberfläche disseziert. Erschwerend hinzu kommen die relativ schwache Blutversorgung der Kutis und Subkutis der Leistenregion, Pathogenität und Dichte der mikrobiellen Besiedlung und erschwerte Körperpflege, vor allem bei übergewichtigen und älteren Patienten [103,139,196,197].

Ein weiteres Indiz dafür, dass das Auftreten von DiKo unabhängig vom Ausmaß der Disektion in die Tiefe ist, ist die vergleichbare Anzahl an entfernten Lymphknoten bei Patienten mit und ohne DiKo.

Auch in Bezug auf die DiKo wäre denkbar, dass der Tumorbefall von LK lokal zu einer tumorinduzierten Entzündungsreaktion und Gewebedestruktion führen könnte und daraus eine erhöhte Komplikationsrate resultiert. Dies war bei den beobachteten Patienten jedoch nicht der Fall.

Die Dauer der Operation war bei Patienten mit im Verlauf resultierenden DiKo deutlich verlängert. Dies könnte als möglicher Hinweis auf intraoperative Komplikationen oder Schwierigkeiten zu sehen sein, in deren Folge zum Beispiel Parästhesien oder Hämatome eher auftraten.

Der Einsatz eines LigaSure®-Gerätes beeinflusste die Rate an DiKo nicht. Denkbar wären eine geringere Wundinfektionsrate, bei weniger sekretierender Operationshöhle und seltener auftretende Hämatome, bei zuverlässiger Ligatur der Gefäße. Eventuell ist aufgrund der eher geringen Fallzahl kein Effekt erkennbar.

Eine größere Anzahl und mindestens sieben Tage lang einliegende Drainagen, könnten zum Beispiel ideale Eintrittspforten für Erreger bieten und zu vermehrten Wundinfektionen führen. Hier waren jedoch keine Unterschiede bei den Patienten festzustellen, was auf ein gutes Wundmanagement zurückgeführt werden könnte.

Patienten mit DiKo hatten am siebten und 14. Tag eine signifikant höhere mittlere Sekretionsmenge als Patienten ohne DiKo. Sehr hohe Sekretionen über 100 ml waren lediglich am Tag 7 signifikant höher bei DiKo. Über eine länger anhaltende Sekretion bildeten sich eventuell Risiken, die exemplarisch an Tag 7 zu einem fast 5-Fach erhöhten Risiko für DiKo führten. Am Tag 14 waren die Fallzahlen möglicherweise zu gering, um einen Effekt beobachten zu können.

5.2.3 Nicht-lymphatische Komplikationen – prolongierte Liegedauer

Die mittlere Verweildauer im Krankenhaus wurde im Jahr 2012, zum Ende der Datenerfassung, im Katalog der Abrechnungssystematik deutscher Krankenhäuser (Diagnosis Related Groups) für Patienten mit Axilladisektion auf 5,8 Tage festgelegt, für Patienten mit ilioinguinaler Disektion auf 9,2 Tage [198]. Die hier erfassten Patienten hatten zusammengekommen bereits eine durchschnittliche Liegedauer von 11,9 Tagen, getrennt nach dem Disektionsort, 10,1 Tage bei einer Axilla- und 14,1 Tage bei einer Leistendisektion. Im Folgenden werden mögliche Faktoren für eine solche Entwicklung dargelegt.

Der Krankenhausaufenthalt der Patienten war im Durchschnitt prolongiert, wenn es sich um weibliche Patienten handelte. Dies könnte im Zusammenhang mit vermehrtem Auftreten von DiKo bei weiblichen Patienten und der deshalb nötigen, intensiveren Therapie gesehen werden.

Des Weiteren lag der Altersdurchschnitt bei Patienten mit verlängerter Liegedauer um etwa zehn Jahre höher. Ältere Patienten haben oft weitere Komorbiditäten und schlechtere Heilungstendenzen, welche zu einer pLD führen könnten [195].

Auch signifikant niedrigere präoperative Hämoglobinwerte fielen bei Patienten mit pLD auf, welche sich durch intraoperativen Blutverlust weiter aggraviert haben könnten. Oder wiesen die Patienten weitere Komorbiditäten auf, die mit einem niedrigeren Hämoglobinwert einhergingen und auch im Verlauf des Aufenthalts eine intensiverte Therapie bedurften.

Bei Patienten mit pLD war der präoperative LDH-Wert, ein Prognoseparameter für das maligne Melanom, signifikant erhöht. Dies könnte unter Umständen daran liegen, dass Patienten mit erhöhtem LDH-Wert eine stärkere Beeinträchtigung durch den Tumor erfahren und sich somit in einer insgesamt schlechteren körperlichen Verfassung mit verminderten Selbstheilungstendenzen des Körpers befinden. Die Aussagekraft dieser Zahlen ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahlen sehr eingeschränkt.

Wahrscheinlich durch die vermehrt auftretenden LyKo und DiKo war auch die Liegedauer nach ilioinguinaler LAD prolongiert. Mit diesem Operationsort stieg das Risiko für eine pLD knapp um das 9-Fache im Vergleich zur Axilladisektion. Neben der

erhöhten Rate an Gesamtfördermengen über 100 ml der Drainagen und erhöhten Durchschnittswerten der Drainagen an Tag 3, 7 und 14, stieg auch das Risiko für eine pLD im zeitlichen Verlauf erhöhter Sekretion. LyKo bargen ein neun Mal höheres Risiko, DiKo ein fast sechs Mal höheres Risiko, dass ein Patient eine Krankenhausverweildauer von mehr als 19 Tage hatte. Die Liegedauer der Patienten schien somit deutlich vom Auftreten von LyKo und DiKo abzuhängen, da diese Patienten mit Komplikationen länger im stationären Rahmen beobachtet und therapiert werden mussten.

5.3 Limitationen

Diese Studie wird von einigen Faktoren beeinflusst, die gewisse Limitationen mit sich bringen. Zum einen handelt es sich hier um eine retrospektive Studie mit dem Nachteil, keine Beweise liefern zu können, sondern lediglich Hypothesen zu erstellen und diese durch empirische Evidenzen zu stärken. Zum anderen konnten keine Behandlungsschemata, sei es für die Operationen, als auch für die postoperative Behandlung, als Standard festgelegt werden, um eine eindeutige Handlungsanweisung für die behandelnden Ärzte und Pflegekräfte darzustellen. Dies führte folglich auch zu einer Inkonsistenz bei der Dokumentation. Vor allem bei der uneinheitlichen Definition der Komplikationen stellt dies ein Problem dar, welches die Vergleichbarkeit der Daten, auch mit anderen Studien, einschränkt. Ebenso war es nicht möglich, die Nachbeobachtung zu standardisiert und von allen Patienten z.B. Langzeitwerte für Lymphödeme nach einem Jahr zu erfassen.

Bei einigen Parametern traten gehäuft fehlende Werte auf, was teilweise zu geringen Fallzahlen bei einigen Parametern führte. Nach der Aufteilung der Patienten in Subgruppen, kam es in einigen Fällen zu geringen Fallzahlen, welche die Aussagekraft der statistischen Daten einschränkten. Auch wurde im Patientenkollektiv auf die Auftrennung der Operationen in „inguinal“ und „ilioinguinal“ verzichtet, um ausreichend große Fallzahlen zu bewahren. Nicht alle inguinalen Operationen wurden aber bis zu den iliakalen Lymphknoten ausgeweitet.

Im Erhebungszeitraum von circa elf Jahren sind auch die Leitlinien nicht konstant geblieben. Die generellen Empfehlungen für eine Sentinellymphknotenbiopsie bzw. eine Lymphadenektomie haben sich in dieser Zeit jedoch nicht verändert.

6 Fazit

Ziel der vorliegenden Studie war die Eingrenzung der individuellen Einfluss- und Risikofaktoren, die das Auftreten von Komplikation nach Lymphadenektomie bei Patienten mit malignem Melanom begünstigen. Zu diesem Zweck wurden 190 Patienten mit malignem Melanom, die eine axilläre oder ilioinguinale Lymphadenektomie erhielten, eingeschlossen. In der Analyse zeigte sich, dass in der Patientengruppe mit lymphatischen Komplikationen die Leistendisektion und eine höhere Anzahl entnommener Lymphknoten häufiger beobachtet wurden. In der Gruppe mit direkten Komplikationen waren weibliche Patienten, Patienten nach Leistendisektion, sowie Patienten mit durchschnittlich längerer Operationsdauer und einer höheren mittleren Sekretionsmenge der Drainagen häufiger vertreten. Einen verlängerten Krankenhausaufenthalt zeigten erneut unter anderem weibliche Patienten, an der Leiste operierte Patienten, sowie Patienten mit erhöhter Drainagemenge an den postoperativen Tagen 3, 7 und 14. Ebenso wurde beobachtet, dass Patienten mit prolongierter Liegedauer signifikant häufiger eine lymphatische oder direkte Komplikation aufwiesen.

Es scheint, dass die verschiedenen chirurgischen Therapieentscheidungen einen wesentlichen Einfluss auf die Komplikationen haben könnten. Die patientenbezogenen individuellen Parameter scheinen einen geringeren Einfluss auf die postoperative Morbidität zu haben. Deshalb könnte es sinnvoll sein, präoperativ, unter Einbeziehung des Patienten, das Radikalitäts-Komplikationsverhältnis individuell abzuwägen. Weitere klinische Studien und experimentelle Modelle sind notwendig, um das Metastasierungsverhalten des Melanoms und den therapeutischen Nutzen einer Lymphadenektomie weiter zu klären.

7 Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinisch-histologische Subtypen im deutschsprachigen Raum [45]	12
Tabelle 2: Invasionslevel nach Clark [58]	14
Tabelle 3: Klassifikation und Prognose nach [39,57]	17
Tabelle 4: Algorithmus für die Primärtherapie nach [65];	20
Tabelle 5: Aufbau einer Vierfeldertafel	39
Tabelle 6: Blutparameter	44
Tabelle 7: Tumorcharakteristik	45
Tabelle 8: Dichotome Basismerkmale der lymphatischen Komplikationen	52
Tabelle 9: Metrische Basismerkmale der lymphatischen Komplikationen	53
Tabelle 10: Dissektionsorte bei resultierenden lymphatischen Komplikationen	53
Tabelle 11: Histologische Ergebnisse der Lymphknoten bei resultierenden lymphatischen Komplikationen	54
Tabelle 12: Dichotome OP-assozierte Daten bei lymphatischen Komplikationen	55
Tabelle 13: Metrische OP-assozierte Daten bei lymphatischen Komplikationen	55
Tabelle 14: Drainagen und deren Fördermengen bei lymphatischen Komplikationen ..	55
Tabelle 15: Mittelwerte der Drainagefördermenge bei lymphatischen Komplikationen	56
Tabelle 16: Multivariate Analyse der Basismerkmale und des OP-Gebietes bei lymphatischen Komplikationen	57
Tabelle 17: Multivariate Analyse des OP-Gebietes und der Anzahl entnommener Lymphknoten bei lymphatischen Komplikationen	58
Tabelle 18: Multivariate Analyse der Drainagengesamtfördermenge bei lymphatischen Komplikationen	59
Tabelle 19: Dichotome Basismerkmale der direkten Komplikationen	59
Tabelle 20: Metrische Basismerkmale der direkten Komplikationen	60
Tabelle 21: Dissektionsorte bei resultierenden direkten Komplikationen	60
Tabelle 22: Histologische Ergebnisse der Lymphknoten bei resultierenden direkten Komplikationen	60
Tabelle 23: Dichotome OP-assozierte Daten bei direkten Komplikationen	61
Tabelle 24: Metrische OP-assozierte Daten bei direkten Komplikationen	61

Tabelle 25: Drainagen und deren Fördermengen bei direkten Komplikationen.....	62
Tabelle 26: Mittelwerte der Drainagefördermenge bei direkten Komplikationen.....	62
Tabelle 27: Multivariate Analyse der Basismerkmale und des OP-Gebietes bei direkten Komplikationen	63
Tabelle 28: Multivariate Analyse des Gebietes und der Anzahl entnommener Lymphknoten bei direkten Komplikationen	64
Tabelle 29: Multivariate Analyse der Drainagengesamtfördermenge bei direkten Komplikationen.....	64
Tabelle 30: Dichotome Basismerkmale der prolongierten Liegedauer	65
Tabelle 31: Metrische Basismerkmale der prolongierten Liegedauer	65
Tabelle 32: Dissektionsorte bei resultierender prolongierter Liegedauer.....	66
Tabelle 33: Histologische Ergebnisse der Lymphknoten bei resultierender prolongierter Liegedauer.....	66
Tabelle 34: Dichotome OP-assoziierte Daten bei prolongierter Liegedauer	66
Tabelle 35: Metrische OP-assoziierte Daten bei prolongierter Liegedauer.....	67
Tabelle 36: Drainagen, deren Fördermengen und Komplikationen bei prolongierter Liegedauer.....	67
Tabelle 37: Mittelwerte der Drainagefördermenge bei prolongierter Liegedauer.....	68
Tabelle 38: Multivariate Analyse der Basismerkmale, des OP-Gebietes und der Komplikationen bei prolongierter Liegedauer	69
Tabelle 39: Multivariate Analyse des OP-Gebietes und der Anzahl entnommener Lymphknoten bei prolongierter Liegedauer	70
Tabelle 40: Multivariate Analyse der Drainagengesamtfördermenge bei prolongierter Liegedauer.....	70
Tabelle 41: Zusammenschau der Ergebnisse.....	71
Tabelle 42: Verteilung der Subtypen	74

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau der Haut nach [11]	6
Abbildung 2: Lymphknoten der Level der Axilla nach [101]	25
Abbildung 3: Lymphknoten und Lymphabflusswege der Leistenregion nach [101]	27
Abbildung 4: Patientenkollektiv	42
Abbildung 5: Verteilung der Häufigkeiten des Primarius nach Geschlecht	46
Abbildung 6: Subtypen des Primarius	47
Abbildung 7: Sentinellymphknotenbiopsie	48
Abbildung 8: Verteilung der Häufigkeit vom Dissektionsort nach Geschlecht	48
Abbildung 9: Anzahl entfernter Lymphknoten in Abhängigkeit vom Dissektionsort....	49
Abbildung 10: Häufigkeiten der Komplikationen	51
Abbildung 11: Auftreten von lymphatischen Komplikationen	54
Abbildung 12: Mittelwerte der Drainagefördermenge bei lymphatischen Komplikationen.....	56
Abbildung 13: Forest Plot zur multivariaten Analyse der Anzahl der resezierten Lymphknoten	58
Abbildung 14: Mittelwerte der Drainagefördermenge bei direkten Komplikationen	62
Abbildung 15: Mittelwerte der Drainagefördermenge bei prolongierter Liegedauer.....	68

7.3 Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer	MSLT	Lymphadenectomy Trial
ALM	Akrolentiginöses Melanom	MM	Malignes Melanom
AMM	Amelanotisches Melanom	MRT	Magnetresonanztomographie
B	Regressionskoeffizient	nLD	normale Liegedauer
CLND	complete lymph node dissection, komplette LAD	Nll.	Nodi lymphoidei
CT	Computertomographie	nLyKo	nicht-lymphatische Komplikation
DiKo	Direkte Komplikation	NMM	Noduläres malignes Melanom
DM	Diabetes mellitus	n.s.	nicht statistisch signifikant
DTIC	Dacarbazin	OP	Operation
HIV	Humanes Immundefizienzvirus	pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
HMB45	Human melanoma black 45, monoklonaler Antikörper	pLD	prolongierte Liegedauer
IQR	Interquartile range, Interquartilsabstand	SD	Standard deviation, Standardabweichung
LAD	Lymphadenektomie	SLN	Sentinel lymph node, Sentinellymphknoten
LDH	Laktatdehydrogenase	SLNB	Sentinel lymph node biopsy, Sentinellymphknotenbiopsie
Lig.	Ligamentum	SSM	Superfiziell spreitendes Melanom
LK	Lymphknoten	TNM	Tumor, Nodulus, Metastase
LMM	Lentigo-maligna Melanom	UV	Ultraviolett
LyKo	lymphatische Komplikation	VAC	Vacuum Assisted Closure-Therapy
M.	Muskulus	z.B.	zum Beispiel
Met.	Metastase(n)	Z.n.	Zustand nach
MITF	Microphthalmia-associated transcription factor, Protein		
	Multicenter Selective		

8 Literaturverzeichnis

1. Kretschmer L, Bertsch H. Sentinel Lymphonodektomie, komplette regionale Lymphadenektomie oder keine Lymphknoten Chirurgie? *Akt Dermatol* 2009;35:79–83.
2. Zylka-Menhorn V. Karzinomchirurgie: Ist die Lymphadenektomie nicht mehr zeitgemäß? *Deutsches Ärzteblatt* 2009;106:1353–8. (Accessed June 30, 2015).
3. Robert-Koch-Institut; Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., eds. *Krebs in Deutschland 2009/2010*. 9th ed. Berlin, 2013. (Accessed 2015 Jun 10). 150 p.
4. Robert Koch-Institut, ed. *Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland, Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Berlin, 2010. (Accessed 2013 Mar 28). Available from:
http://www.krebsdaten.de/Krebs/SharedDocs/Downloads/Krebspraevalenz.pdf?__blob=publicationFile.
5. Zentrum für Krebsregisterdaten. *Krebs - Melanom - Malignes Melanom der Haut: RKI*. (Accessed March 28, 2013, at
http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Melanom/melanom_inhalt.html).
6. Rath T. Malignant melanoma. *Eur Surg* 2006;38:145–8.
7. Moll I., ed. *Duale Reihe - Dermatologie*. 6th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2005. 722 p.
8. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Todesursachen in Deutschland - Fachserie 12 Reihe 4 - 2011, 2012*. (Accessed February 6, 2013, at
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400117004.pdf?__blob=publicationFile).
9. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., ed. *Krebs in Deutschland 2007/2008*. 8th ed. Berlin, 2012. 4 p.
10. Altmeyer P, Paech V. *Therapielexikon Dermatologie und Allergologie, Therapie kompakt von A bis Z*. 2nd ed. Berlin: Springer, 2005. 1 online resource (xi, 1124. ISBN: 9783540276487).
11. medOCT-group. *Aufbau der Haut*. Wien: Centre of biomedical Technology and Physics. (Accessed October 10, 2013, at
<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/0a/HautAufbau.png>).
12. Fritsch P. *Dermatologie und Venerologie für das Studium*. Heidelberg: Springer Medizin, 2009. 630 p. (Springer-Lehrbuch). ISBN: 978-3-540-79302-1.
13. Morton DL, Hoon, Dave S B, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: therapeutic utility and implications of nodal microanatomy and molecular staging for improving the accuracy of detection of nodal micrometastases. *Ann Surg* 2003;238:538-49; discussion 549-50.
14. Clark, W H Jr, Elder DE, Guerry D 4th., et al. A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. *Hum Pathol* 1984;15:1147–65.

15. Morton DL. Overview and update of the phase III Multicenter Selective Lymphadenectomy Trials (MSLT-I and MSLT-II) in melanoma. *Clin Exp Metastasis* 2012;29:699–706.
16. Kretschmer L. Metastasen Chirurgie. In: Szeimies R, Hausschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M, eds. *Tumoren der Haut, Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie*. Stuttgart: Thieme, 2010:360–74. ISBN: 3131421711.
17. Pihdorecky I, Lee RJ, Proulx G, et al. Risk factors for nodal recurrence after lymphadenectomy for melanoma. *Ann Surg Oncol* 2001;8:109–15.
18. Slingluff, C L Jr, Stidham KR, Ricci WM, et al. Surgical management of regional lymph nodes in patients with melanoma. Experience with 4682 patients. *Ann Surg* 1994;219:120–30.
19. Meyer T, Merkel S, Göhl J, et al. Lymph node dissection for clinically evident lymph node metastases of malignant melanoma. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2002;28:424–30.
20. Kelemen PR, Wanek LA, Morton DL. Lymph node biopsy does not impair survival after therapeutic dissection for palpable melanoma metastases. *Ann Surg Oncol* 1999;6:139–43.
21. *Tumoren der Haut, Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie*. Szeimies R; Hausschild A; Garbe C; Kaufmann R; Landthaler M, eds. Stuttgart: Thieme, 2010. XXVIII, 818 S.
22. Garbe C. Sonne und malignes Melanom. *Hautarzt* 1992;43:251–7.
23. Tucker MA, Goldstein AM. Melanoma etiology: where are we? *Oncogene* 2003;22:3042–52.
24. Autier P, Dore JF, Lejeune F, et al. Recreational exposure to sunlight and lack of information as risk factors for cutaneous malignant melanoma. Results of an European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) case-control study in Belgium, France and Germany. The EORTC Malignant Melanoma Cooperative Group. *Melanoma Res* 1994;4:79–85.
25. Cooke KR FJ. Migration and death from malignant melanoma. *Int J Cancer*. ;(2):175-8. 1985;36:175–8.
26. Khlal M, Vail A, Parkin M, Green A. Mortality from melanoma in migrants to Australia: variation by age at arrival and duration of stay. *Am. J. Epidemiol.* 1992;135:1103–13.
27. Bauer J. Risikofaktoren des Melanoms. In: Garbe C, ed. *Management des Melanoms*. Heidelberg: Springer Medizin, 2006:66–81. (Onkologie aktuell). ISBN: 3540289879.
28. Garbe C, Buttner P, Weiss J, et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 1994;102:695–9.
29. Carli P, Naldi L, Lovati S, La Vecchia C. The density of melanocytic nevi correlates with constitutional variables and history of sunburns: a prevalence study among Italian schoolchildren. *Int J Cancer* 2002;101:375–9.
30. Grob JJ, Gouvernet J, Aymar D, et al. Count of benign melanocytic nevi as a major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma. *Cancer* 1990;66:387–95.

31. Gulec AT, Seckin D, Saray Y, et al. Number of acquired melanocytic nevi in renal transplant recipients as a risk factor for melanoma. *Transplant Proc* 2002;34:2136–8.
32. Tucker MA, Fraser MC, Goldstein AM, et al. A natural history of melanomas and dysplastic nevi: an atlas of lesions in melanoma-prone families. *Cancer* 2002;94:3192–209.
33. Kamb A, Gruis NA, Weaver-Feldhaus J, et al. A cell cycle regulator potentially involved in genesis of many tumor types. *Science* 1994;264:436–40.
34. Wolfel T, Hauer M, Schneider J, et al. A p16INK4a-insensitive CDK4 mutant targeted by cytolytic T lymphocytes in a human melanoma. *Science* 1995;269:1281–4.
35. van der Velden, P A, Sandkuijl LA, Bergman W, et al. Melanocortin-1 receptor variant R151C modifies melanoma risk in Dutch families with melanoma. *Am J Hum Genet* 2001;69:774–9.
36. Keilholz U., Brossart P., Gerger A., et al. Melanom, 2013. (Accessed June 9, 2015, at <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/melanom/@@view/html/index.html#2>).
37. Peris K., Fargnoli M.C. Genetik des familiären Melanoms. In: Garbe C, ed. *Management des Melanoms*. Heidelberg: Springer Medizin, 2006:4–11. (Onkologie aktuell). ISBN: 3540289879.
38. Kaatsch P. SC. Malignes Melanom der Haut. In: Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., ed. *Krebs in Deutschland 2007/2008*. 8.th ed. Berlin, 2012:60–3.
39. Pflugfelder A., Kochs C., Czeschik C., et al. Malignes Melanom, S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ 2013.
40. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. *CA Cancer J Clin* 1985;35:130–51.
41. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol* 2002;3:159–65.
42. Blum A. Früherkennung des Melanoms. In: Garbe C, ed. *Management des Melanoms*. Heidelberg: Springer Medizin, 2006:98–102. (Onkologie aktuell). ISBN: 3540289879.
43. Welzel J., Berking C. Bildgebende Diagnostik: Konfokale Lasermikroskopie und optische Kohärenztomografie. In: Berking C, ed. *Maligne Melanome, [Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge]*. 6th ed. München [i.e.] Germering: Zuckschwerdt, 2011:33–5. (Manual / Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität). ISBN: 3886039951.
44. Goggins WB, Tsao H. A population-based analysis of risk factors for a second primary cutaneous melanoma among melanoma survivors. *Cancer* 2003;97:639–43.
45. Garbe C., Eigentler T., Metzler G. Klinisches Bild und Histologie des malignen Melanoms der Haut. In: Szeimies R, Hausschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M, eds. *Tumoren der Haut, Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie*. Stuttgart: Thieme, 2010:300–15. ISBN: 3131421711.

46. Garbe C., Cerroni L., Kerl H. Histopathologie des Melanoms. In: Garbe C, ed. Management des Melanoms. Heidelberg: Springer Medizin, 2006:140–56. (Onkologie aktuell). ISBN: 3540289879.
47. Sebastian G. Das maligne Melanom der Haut. 2nd ed. Bremen: UNI-MED Verlag, 2006,. 126 p. (UNI-MED science). ISBN: 3-89599-897-4.
48. Stockfleth E. Hautkrebs, Ein Leitfaden für die Praxis. Bremen: UNI-MED Verlag, 2006. 117 S. (UNI-MED science). ISBN: 978-3-89599-207-0.
49. Paul E, Mullhofer R. Metastasizing malignant melanoma from unknown primary tumor [Das metastasierende maligne Melanom bei unbekanntem Sitz des Primartumors]. *Hautarzt* 1990;41:432–7.
50. Garbe C, Buttner P, Bertz J, et al. Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer* 1995;75:2484–91.
51. Kuchelmeister C, Schaumburg-Lever G, Garbe C. Acral cutaneous melanoma in caucasians: clinical features, histopathology and prognosis in 112 patients. *Br J Dermatol* 2000;143:275–80.
52. Andres C., Schneider J.J., Sander C., et al. Histopathologie und molekulare Pathologie (Zytogenetik). In: Berking C, ed. Maligne Melanome, [Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge]. 6th ed. München [i.e.] Germering: Zuckschwerdt, 2011:42–6. (Manual / Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität). ISBN: 3886039951.
53. Buettner P, Garbe C, Guggenmoos-Holzmann I. Problems in defining cutoff points of continuous prognostic factors: example of tumor thickness in primary cutaneous melanoma. *J Clin Epidemiol* 1997;50:1201–10.
54. Ulrich J. Prognosefaktoren und Stadieneinteilung. In: Garbe C, ed. Management des Melanoms. Heidelberg: Springer Medizin, 2006:182–90. (Onkologie aktuell). ISBN: 3540289879.
55. Maier T., Berking C. Stadieneinteilung. In: Berking C, ed. Maligne Melanome, [Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge]. 6th ed. München [i.e.] Germering: Zuckschwerdt, 2011:26–8. (Manual / Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität). ISBN: 3886039951.
56. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622–34.
57. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:6199–206. (Accessed October 10, 2013, at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2793035/pdf/zlj6199.pdf>).
58. Clark, W H Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969;29:705–27.
59. Eigentler TK, Buettner PG, Leiter U, Garbe C. Impact of ulceration in stages I to III cutaneous melanoma as staged by the American Joint Committee on Cancer Staging System: an analysis of the German Central Malignant Melanoma Registry. *J Clin Oncol* 2004;22:4376–83.

60. Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2012. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990) 2012;48:2375–90.
61. Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, et al. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 2011;103:129–42.
62. Retsas S, Henry K, Mohammed MQ, MacRae K. Prognostic factors of cutaneous melanoma and a new staging system proposed by the American Joint Committee on Cancer (AJCC): validation in a cohort of 1284 patients. *Eur J Cancer* 2002;38:511–6.
63. Poo-Hwu WJ, Ariyan S, Lamb L, et al. Follow-up recommendations for patients with American Joint Committee on Cancer Stages I-III malignant melanoma. *Cancer* 1999;86:2252–8.
64. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, et al. Hazard rates for recurrent and secondary cutaneous melanoma: an analysis of 33,384 patients in the German Central Malignant Melanoma Registry. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:37–45.
65. Keilholz U., Brossart P., Gerger A., et al. Melanom. 2013. (Accessed 2015 June 9). Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/melanom/@@view/html/index.html#2>.
66. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-Node Biopsy or Nodal Observation in Melanoma. *N Engl J Med* 2006;355:1307–17.
67. Valsecchi ME, Silbermins D, Rosa N de, et al. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients With Melanoma: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29:1479–87.
68. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma. *N Engl J Med* 2014;370:599–609.
69. Satzger I, Meier A, Hoy L, et al. Sentinel Node Dissection Delays Recurrence and Prolongs Melanoma-Related Survival: An Analysis of 673 Patients from a Single Center with Long-Term Follow-Up. *Ann Surg Oncol* 2011;18:514–20.
70. Leiter U, Buettner PG, Bohnenberger K, et al. Sentinel Lymph Node Dissection in Primary Melanoma Reduces Subsequent Regional Lymph Node Metastasis as Well as Distant Metastasis After Nodal Involvement. *Ann Surg Oncol* 2010;17:129–37.
71. Gutzmer R, Satzger I, Thoms K, et al. Sentinel lymph node status is the most important prognostic factor for thick (or = 4 mm) melanomas. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:198–203.
72. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Multivariate Analysis of Prognostic Factors Among 2,313 Patients With Stage III Melanoma: Comparison of Nodal Micrometastases Versus Macrometastases. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28:2452–9.
73. Scoggins CR, Bowen AL, Martin, et al. Prognostic information from sentinel lymph node biopsy in patients with thick melanoma. *Arch Surg* 2010;145:622–7.
74. Kunte C, Geimer T, Baumert J, et al. Prognostic factors associated with sentinel lymph node positivity and effect of sentinel status on survival: an analysis of 1049 patients with cutaneous melanoma. *Melanoma Research* 2010;20:330–7.
75. Mays MP, Martin, Robert C. G., et al. Should all patients with melanoma between 1 and 2 mm Breslow thickness undergo sentinel lymph node biopsy? *Cancer* 2010;116:1535–44.

76. McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, et al. Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma. *Surgery* 2001;130:151–6.
77. Testori A, De Salvo, Gian Luca, et al. Clinical Considerations on Sentinel Node Biopsy in Melanoma from an Italian Multicentric Study on 1,313 Patients (SOLISM–IMI). *Ann Surg Oncol* 2009;16:2018–27.
78. Warycha MA, Zakrzewski J, Ni Q, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node positivity in thin melanoma (≤ 1 mm). *Cancer* 2009;115:869–79.
79. Doeden K, Ma Z, Narasimhan B, et al. Lymphatic invasion in cutaneous melanoma is associated with sentinel lymph node metastasis. *Journal of Cutaneous Pathology* 2009;36:772–80.
80. Massi D, Puig S, Franchi A, et al. Tumour lymphangiogenesis is a possible predictor of sentinel lymph node status in cutaneous melanoma: a case-control study. *J Clin Pathol* 2006;59:166–73.
81. Dadras SS, Lange-Asschenfeldt B, Velasco P, et al. Tumor lymphangiogenesis predicts melanoma metastasis to sentinel lymph nodes. *Mod Pathol* 2005;18:1232–42.
82. van der Ploeg, Augustinus P T, van Akkooi, et al. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma is accurately defined by the combined Rotterdam tumor load and Dewar topography criteria. *J Clin Oncol* 2011;29:2206–14.
83. Dewar DJ, Newell B, Green MA, et al. The microanatomic location of metastatic melanoma in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2004;22:3345–9.
84. Meier A, Satzger I, Völker B, et al. Comparison of classification systems in melanoma sentinel lymph nodes-An analysis of 697 patients from a single center. *Cancer* 2010;116:3178.
85. Starz H, Balda BR, Kramer KU, et al. A micromorphometry-based concept for routine classification of sentinel lymph node metastases and its clinical relevance for patients with melanoma. *Cancer* 2001;91:2110–21.
86. Starz H, Siedlecki K, Balda B. Sentinel lymphonodectomy and s-classification: a successful strategy for better prediction and improvement of outcome of melanoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11:162S–8S.
87. Satzger I, Völker B, Meier A, et al. Criteria in Sentinel Lymph Nodes of Melanoma Patients that Predict Involvement of Nonsentinel Lymph Nodes. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1723–32.
88. Starz H, Stolz W, Schneider J, et al. Histopathologie des Sentinel-Lymphknotens. In: Berking C, ed. *Maligne Melanome, [Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge]*. 6th ed. München [i.e.] Germering: Zuckschwerdt, 2011:47–50. (Manual / Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität). ISBN: 3886039951.
89. Kretschmer L, Thoms K, Peeters S, et al. Postoperative morbidity of lymph node excision for cutaneous melanoma-sentinel lymphonodectomy versus complete regional lymph node dissection. *Melanoma Res* 2008;18:16–21.
90. Gershenwald JE, Andtbacka, Robert H I, et al. Microscopic tumor burden in sentinel lymph nodes predicts synchronous nonsentinel lymph node involvement in patients with melanoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4296–303.

91. van der Ploeg, Augustinus P T, van Akkooi, et al. Completion lymph node dissection after a positive sentinel node: no longer a must? *Curr Opin Oncol* 2013;25:152–9.
92. Satzger I, Volker B, Meier A, et al. Criteria in sentinel lymph nodes of melanoma patients that predict involvement of nonsentinel lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1723–32.
93. Satzger I, Volker B, Meier A, et al. Prognostic significance of isolated HMB45 or Melan A positive cells in Melanoma sentinel lymph nodes. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1175–80.
94. Lens MB, Dawes M, Goodacre T, Newton-Bishop JA. Elective lymph node dissection in patients with melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 2002;137:458–61.
95. Kane M, McClay E, Bellet RE. Frequency of occult residual melanoma after excision of a clinically positive regional lymph node. *Ann Surg* 1987;205:88–9.
96. Kretschmer L, Preusser KP. Standardized axillary lymphadenectomy improves local control but not survival in patients with palpable lymph node metastases of cutaneous malignant melanoma. *Langenbecks Arch Surg* 2001;386:418–25.
97. Allan CP, Hayes AJ, Thomas JM. Iliioinguinal lymph node dissection for palpable metastatic melanoma to the groin. *ANZ J Surg* 2008;78:982–6.
98. Sabel MS, Griffith KA, Arora A, et al. Inguinal node dissection for melanoma in the era of sentinel lymph node biopsy. *Surgery* 2007;141:728–35.
99. SPECTARIS – Deutscher Industrieverband, ed. Das Einsparpotenzial innovative Medizintechnik im Gesundheitswesen, Sicherer operativer Verschluss von Blutgefäßen durch patientenschonende Gewebefusion. 1st ed. Berlin, 2006. (Accessed 2013 Oct 11). Available from: http://www.einsparpotenzial-medizintechnik.de/downloads/studien/tyco_liga_sure.pdf.
100. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem, LernAtlas der Anatomie. 3rd ed. Stuttgart:Thieme, 2011. 624 S. ISBN:9783131395238.
101. Sobotta J, Paulsen F, Waschke J. Atlas der Anatomie des Menschen. 23rd ed. München:Urban und Fischer, 2010. 3 Bände im Schuber. ISBN: 343744073X.
102. Guggenheim MM, Hug U, Jung FJ, et al. Morbidity and Recurrence After Completion Lymph Node Dissection Following Sentinel Lymph Node Biopsy in Cutaneous Malignant Melanoma. *Annals of Surgery* 2008;247:687–93.
103. Serpell JW, Carne PWG, Bailey M. Radical lymph node dissection for melanoma. *ANZ J Surg* 2003;73:294–9.
104. Karakousis CP. Therapeutic node dissections in malignant melanoma. *Ann Surg Oncol* 1998;5:473–82.
105. Kretschmer L, Preusser K. Standardized axillary lymphadenectomy improves local control but not survival in patients with palpable lymph node metastases of cutaneous malignant melanoma. *Langenbeck's Archives of Surgery* 2001;386:418–25.
106. P.M. Schlag, H.D. Becker, W. Hohenberger, T. Junginger. Chirurgische Onkologie, Maligne Hauttumoren. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2002. ISBN: 3-13-126111-0.
107. Schumpelick V. Operationsatlas Chirurgie. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2009. ISBN: 978-3-13-140633-0.

108. Coit DG. Extent of Lymph Node Dissection in Melanoma of the Trunk or Lower Extremity. *Arch Surg* 1989;124:162.
109. Garbe C, ed. *Management des Melanoms*. Heidelberg: Springer Medizin, 2006. 1 online resource (xv, 435. (Onkologie aktuell). ISBN: 3540289879.
110. Siewert J.R., Stein H.J., Göhl J., Hohenberger W. *Chirurgie*. 9th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2012. ISBN: 13 978-3-642-11330-7.
111. Garbe C. *Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Hauttumoren*. 1st ed. Stuttgart: Thieme, 2005. Online-Ressource (112. ISBN: 3131339012.
112. Hauschild A, Volkenandt M, Garbe C. Adjuvante medikamentöse Therapie des malignen Melanoms. Aktueller Wissensstand und derzeitige Multicenterstudien in den deutschsprachigen Ländern. *Dt Med Wschr* 2000;(125):1272–8.
113. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii86-91.
114. Oxenberg J, Kane JM. The role of radiation therapy in melanoma. *The Surgical clinics of North America* 2014;94:1031-47, viii.
115. Jang S, Atkins MB. Which drug, and when, for patients with BRAF-mutant melanoma? *The Lancet Oncology* 2013;14:60–9.
116. Scheier B, Amaria R, Lewis K, Gonzalez R. Novel therapies in melanoma. *Immunotherapy* 2011;3:1461–9.
117. Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, et al. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;6:CD008955.
118. Palathinkal DM, Sharma TR, Koon HB, Bordeaux JS. Current systemic therapies for melanoma. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]* 2014;40:948–63.
119. Goel VK, Lazar, Alexander J F, et al. Examination of mutations in BRAF, NRAS, and PTEN in primary cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol* 2006;126:154–60.
120. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA* 2011;305:2327–34.
121. Karakousis CP, Hena MA, Emrich LJ, Driscoll DL. Axillary node dissection in malignant melanoma: results and complications. *Surgery* 1990;108:10–7.
122. Beitsch P, Balch C. Operative morbidity and risk factor assessment in melanoma patients undergoing inguinal lymph node dissection. *Am J Surg* 1992;164:462-5; discussion 465-6.
123. Kretschmer L, Thoms K, Peeters S, et al. Postoperative morbidity of lymph node excision for cutaneous melanoma-sentinel lymphonodectomy versus complete regional lymph node dissection. *Melanoma Res* 2008;18:16–21.
124. Hohenberger W, Gohl J, Altendorf-Hofmann A, Meyer T. Lymph node dissections in malignant melanoma [Lymphknotendissektionen beim malignen Melanom]. *Chirurg* 1996;67:779–87.
125. Mohr Z, Hirche C, Gretscher S, Bembenek A. Risk factors for the development of lymphatic fistula after ilioinguinal lymph node dissection before isolated limb perfusion and its potential clinical relevance [Risikofaktoren für Lymphfisteln nach ilioinguinaler Lymphadenektomie im Rahmen einer isolierten Extremitätenperfusion und deren potenzielle klinische Relevanz]. *Zentralbl Chir* 2011;136:386–90.

126. Mall JW, Reetz C, Koplin G, et al. Surgical technique and postoperative morbidity following radical inguinal/iliacal lymph node dissection--a prospective study in 67 patients with malignant melanoma metastatic to the groin [Technik und Morbidität der radikalen inguinal / iliakalen Lymphknotendissektion--eine prospektive Untersuchung an 67 Patienten mit lymphogen metastasiertem malignen Melanom]. *Zentralbl Chir* 2009;134:437–42.
127. Mayer R, Sminia P, McBride WH, et al. Lymphatic fistulas: obliteration by low-dose radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2005;181:660–4.
128. Giovannacci L, Renggli JC, Eugster T, et al. Reduction of groin lymphatic complications by application of fibrin glue: preliminary results of a randomized study. *Ann Vasc Surg* 2001;15:182–5.
129. Burak, W E Jr, Goodman PS, Young DC, Farrar WB. Seroma formation following axillary dissection for breast cancer: risk factors and lack of influence of bovine thrombin. *J Surg Oncol* 1997;64:27–31.
130. Kopelman D, Klemm O, Bahous H, et al. Postoperative suction drainage of the axilla: for how long? Prospective randomised trial. *Eur J Surg* 1999;165:117-20; discussion 121-2.
131. Kuroi K, Shimosuma K, Taguchi T, et al. Evidence-based risk factors for seroma formation in breast surgery. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:197–206.
132. Lumachi F, Brandes AA, Burelli P, Basso, et al. Seroma prevention following axillary dissection in patients with breast cancer by using ultrasound scissors: a prospective clinical study. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:526–30.
133. Petrek JA, Peters MM, Nori S, et al. Axillary lymphadenectomy. A prospective, randomized trial of 13 factors influencing drainage, including early or delayed arm mobilization. *Arch Surg* 1990;125:378–82.
134. Unalp HR, Onal MA. Analysis of risk factors affecting the development of seromas following breast cancer surgeries: seromas following breast cancer surgeries. *Breast J* 2007;13:588–92.
135. Gonzalez EA, Saltzstein EC, Riedner CS, Nelson BK. Seroma formation following breast cancer surgery. *Breast J* 2003;9:385–8.
136. Roberts JR, Walters GK, Zenilman ME, Jones CE. Groin lymphorrhea complicating revascularization involving the femoral vessels. *Am J Surg* 1993;165:341–4.
137. Stadelmann WK, Tobin GR. Successful treatment of 19 consecutive groin lymphoceles with the assistance of intraoperative lymphatic mapping. *Plast Reconstr Surg* 2002;109:1274–80.
138. Shermak MA, Yee K, Wong L, et al. Surgical management of groin lymphatic complications after arterial bypass surgery. *Plast Reconstr Surg* 2005;115:1954–62.
139. Shaw JH, Rumball EM. Complications and local recurrence following lymphadenectomy. *Br J Surg* 1990;77:760–4.
140. Kühnen E., ed. *Infektionen der Haut und subkutanen Weichteile*. 6th ed. München, Jena: Urban & Fischer Verlag, 1999.
141. Donovan S. Wound infection and wound swabbing. *Prof Nurse* 1998;13:757–9.
142. World Union of Wound. *Prinzipien der Best Practice: Wundinfektionen in der klinischen Praxis. Ein internationaler Konsensus*. London: MEP Ltd, 2008. (Accessed 2015 Apr 12). 12 p.

143. Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen. Diagnostik und Therapie der Lymphödeme, Leitlinie 2009.
144. Schuchhardt C., Herpertz U. Lymphologische Terminologie. *LymphForsch* 2000;(4):31–3.
145. Bach M., ed. Pschyrembel®, Klinisches Wörterbuch. 260th ed. Berlin: de Gruyter, 2004.
146. WHO: Global Database on Body Mass Index. (Accessed October 12, 2013, at http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html).
147. Armstrong W. LV. Pathologic characteristics of melanoma, 2012. (Accessed April 4, 2012, at <http://www.uptodate.com/contents/pathologic-characteristics-of-melanoma>).
148. Mohler E. MT. Lymphedema: Prevention and treatment, 2012. (Accessed April 5, 2012, at <http://www.uptodate.com/contents/prevention-and-treatment-of-lymphedem>).
149. Dietl B., Pfister K., Aufschläger C., Kasprzak P.M. Die Strahlentherapie inguinaler Lymphfisteln nach gefäßchirurgischen Eingriffen, Eine retrospektive Analyse. *Strahlenther Onkol* (Strahlentherapie und Onkologie 2005;181:396–400.
150. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. 2nd ed. New York: Wiley, 2000. xii, 373. (Wiley series in probability and statistics. Texts and references section). ISBN: 9780471208266.
151. Lemeshow S, Hosmer DW. Logistic Regression. In: Armitage P, Colton T, eds. Encyclopedia of biostatistics. 2.th ed. Chichester, West Sussex, England, Hoboken, NJ: John Wiley, 2005. ISBN: 9780470849071.
152. Schumacher M, Schulgen/Kristiansen G. Methodik klinischer Studien, Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung. 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2007. 1 online resource (Online-Ressource.). (Statistik und ihre Anwendungen). ISBN: 3540851364.
153. Rinne H. Taschenbuch der Statistik. 4th ed. Frankfurt, M.: Deutsch, 2008. XXVI, 1060 S. ISBN: 3817118279.
154. Rossi CR, Mozzillo N, Maurichi A, et al. The number of excised lymph nodes is associated with survival of melanoma patients with lymph node metastasis. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2014;25:240–6.
155. Faries MB, Thompson JF, Cochran A, et al. The impact on morbidity and length of stay of early versus delayed complete lymphadenectomy in melanoma: results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (I). *Ann Surg Oncol* 2010;17:3324–9.
156. Statistisches Bundesamt (Destatis). Staat & Gesellschaft - Gesundheitszustand & -relevantes Verhalten, Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: Statistisches Bundesamt (Destatis), 2015. (Accessed March 14, 2015, at <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>).
157. Statistisches Bundesamt (Destatis). Staat & Gesellschaft - Gesundheitszustand & -relevantes Verhalten, Rauchgewohnheiten nach Altersgruppen und Geschlecht: Statistisches Bundesamt (Destatis), 2015. (Accessed March 14, 2015, at <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Rauchverhalten.html>).
158. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2012. Mainz, 2012.

159. Robert Koch-Institut (RKI). HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten und Trends, Ende 2013 - Deutschland.
160. Robert Koch Institut. RKI-Ratgeber für Ärzte - Hepatitis B. (Accessed March 30, 2015, at http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisB.html;jsessionid=0C3831588FC27482FE6E2DDFC53E7232.2_cid363#doc2390050bodyText2).
161. Robert Koch Institut. RKI-Ratgeber für Ärzte - Hepatitis C. (Accessed March 30, 2015, at http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.html).
162. Deutsche Gesellschaft für Gefaesschirurgie. Durchblutungsstörungen. (Accessed March 30, 2015, at <http://www.gefaesschirurgie.de/patienten/durchblutungsstoerungen.html>). de.
163. Roses D. F. Surgical management of malignant melanoma. In: Grabb and Smith's PLASTIC SURGERY. 5.th ed. New York, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:131–40.
164. Rußmann S. Die systematische axilläre und inguinale Lymphknotendisektion - Ist eine Vorhersage von Komplikationen möglich? Würzburg, 2012.
165. Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, et al. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. WHO Melanoma Programme. Lancet 1998;351:793–6.
166. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF, et al. Sentinel Node Biopsy for Early-Stage Melanoma. Transactions of the Meeting of the American Surgical Association 2005;123:10–20.
167. Cook MG, Di Palma S. Pathology of sentinel lymph nodes for melanoma. Journal of clinical pathology 2008;61:897–902.
168. Büchels HK, Bachter D, Vogt H. Sentinel-Lymphadenektomie beim malignen Melanom [Sentinel lymphadenectomy in malignant melanoma]. Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizen 1998;69:701–7.
169. Vogt H, Bachter D, Büchels HK, et al. Nachweis des Sentinel-Lymphknotens mittels präoperativer Lymphszintigraphie und intraoperativer Gammasondenmessung bei malignem Melanom [Sentinel lymph node detection by preoperative lymphoscintigraphy and intraoperative gamma probe guidance in malignant melanoma]. Nuklearmedizin. Nuclear medicine 1999;38:95–100.
170. Zimmermann T, Andresen S, Schmitt H, Padberg W. Der Wert der elektiven Lymphknotendisektion beim Extremitäten- und Körperstamm-Melanom. Eine Analyse vor dem Hintergrund der Sentinel-Lymphonodektomie [Efficacy of elective lymph node dissection in malignant melanoma of the extremities and trunk. An analysis in view of the sentinel lymph node biopsy]. Zentralblatt für Chirurgie 2001;126:279–82.
171. Bilchik AJ, Giuliano A, Essner R, et al. Universal application of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in solid neoplasms. The cancer journal from Scientific American 1998;4:351–8.
172. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF. Sentinel node biopsy in melanoma (letter). N Engl J Med 2007;(356):419–20.
173. van Akkooi, Alexander C J, Nowecki ZI, Voit C, et al. Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor

- for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg* 2008;248:949–55.
174. Read RL, Pasquali S, Haydu L, et al. Quality assurance in melanoma surgery: The evolving experience at a large tertiary referral centre. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2014.
 175. Rossi CR, Mozzillo N, Maurichi A, et al. Number of excised lymph nodes as a quality assurance measure for lymphadenectomy in melanoma. *JAMA surgery* 2014;149:700–6.
 176. Hellberg A. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Kurzversion 3.0, 2012. (Accessed 2015 Jun 28). 104 p.
 177. Burak, W E Jr, Goodman PS, et al. Seroma formation following axillary dissection for breast cancer: risk factors and lack of influence of bovine thrombin. *J Surg Oncol* 1997;64:27–31.
 178. Kopelman D, Klemm O, Bahous H, et al. Postoperative suction drainage of the axilla: for how long? Prospective randomised trial. *Eur J Surg* 1999;165:117-20; discussion 121-2.
 179. Lumachi F, Brandes AA, Burelli P, et al. Seroma prevention following axillary dissection in patients with breast cancer by using ultrasound scissors: a prospective clinical study. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:526–30.
 180. Unalp HR, Onal MA. Analysis of risk factors affecting the development of seromas following breast cancer surgeries: seromas following breast cancer surgeries. *Breast J* 2007;13:588–92.
 181. Wevers KP, Poos, H P A M, et al. Early mobilization after ilio-inguinal lymph node dissection for melanoma does not increase the wound complication rate. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2013;39:185–90.
 182. Faries MB, Thompson JF, Cochran A, et al. The impact on morbidity and length of stay of early versus delayed complete lymphadenectomy in melanoma: results of the Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (I). *Annals of surgical oncology* 2010;17:3324–9.
 183. Guggenheim MM, Hug U, Jung FJ, et al. Morbidity and recurrence after completion lymph node dissection following sentinel lymph node biopsy in cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg* 2008;247:687–93.
 184. Cortadellas T, Cordoba O, Espinosa-Bravo M, et al. Electrothermal bipolar vessel sealing system in axillary dissection: a prospective randomized clinical study. *Int J Surg* 2011;9:636–40.
 185. Magri K, Bertrand V, Sautiere J, et al. Cost effectiveness of Ligasure Precise versus surgical clips during axillary nodal dissection for breast cancer [Cout efficacite du Ligasure Precise versus clips chirurgicaux lors du curage axillaire pour cancer du sein]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006;35:341–7.
 186. Antonio M. Does LigaSure(TM) Reduce Fluid Drainage in Axillary Dissection? A Randomised Prospective Clinical Trial. *ecms* 2007.
 187. Herrmann J. Prospektive Studie zum Vergleich Robinson versus Redon- Drainage nach Brustoperationen. Jena, 2006.

188. Gerngross H, Engler V. Gravity drainage versus suction drainage: an experimental and clinical study [Schwerkraft- kontra Saugdrainage. Eine experimentelle und klinische Studie]. *Unfallchirurg* 1989;92:37–42.
189. Chintamani, Singhal V, Singh J, et al. Half versus full vacuum suction drainage after modified radical mastectomy for breast cancer- a prospective randomized clinical trial ISRCTN24484328. *BMC Cancer* 2005;5:11.
190. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch Institut (RKI). Prävention postoperativer Infektionen im Operationsgebiet, Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut [Prevention of postoperative surgical wound infection: recommendations of the Hospital Hygiene and Infection Prevention Committee of the Robert Koch Institute]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2007;50:377–93. (Accessed June 28, 2015, at 17340231).
191. Kelley TA, Thomson DR, Furniss D. When should axillary drains be removed post axillary dissection? A systematic review of randomised control trials. *Surg Oncol* 2012;21:247–51.
192. Degnim AC, Scow JS, Hoskin TL, et al. Randomized controlled trial to reduce bacterial colonization of surgical drains after breast and axillary operations. *Ann Surg* 2013;258:240–7.
193. Finnane A, Janda M, Hayes SC. Review of the evidence of lymphedema treatment effect. *Am J Phys Med Rehabil* 2015;94:483–98.
194. Thomson DR, Sadideen H, Furniss D. Wound drainage following groin dissection for malignant disease in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD010933.
195. RKI SB. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Gesundheit und Krankheit im Alter.
196. Chang SB, Askew RL, Xing Y, et al. Prospective assessment of postoperative complications and associated costs following inguinal lymph node dissection (ILND) in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2764–72.
197. Urist MM, Maddox WA, Kennedy JE, Balch CM. Patient risk factors and surgical morbidity after regional lymphadenectomy in 204 melanoma patients. *Cancer* 1983;51:2152–6.
198. InEK GmbH, ed. Fallpauschalenkatalog, G-DRG Version 2012, 2012. (Accessed 2015 Jun 28). 171 p.

9 Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie das Werk einer einzelnen Person, deshalb möchte ich mich bei den Personen bedanken, die mir die Erstellung meiner Dissertation ermöglicht haben.

Allen voran danke ich meinem Doktorvater, Professor Dahlke, für die freundliche Überlassung des Themas und die professionelle Unterstützung während der gesamten Zeit.

Bei Professor Babilas bedanke ich mich besonders für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens.

Darüber hinaus bedanke ich mich ganz herzlich bei Doktor Renner, meinem Betreuer der Dissertation, der mir jederzeit für konstruktive Gespräche zur Verfügung stand und dessen wertvolle Ratschläge diese Dissertation geprägt haben.